EXPERIENTIA

EST EXPERIENTIA SCIENTIA PARACELSUS

REVUE MENSUELLE DES SCIENCES PURES ET APPLIQUÉES
MONATSSCHRIFT FÜR DAS GESAMTE GEBIET DER NATURWISSENSCHAFT
RIVISTA MENSILE DI SCIENZE PURE E APPLICATE
MONTHLY JOURNAL OF PURE AND APPLIED SCIENCE

Editores:
A. v. MURALT · L. RUZICKA · J. WEIGLE
Bern Zürich Genève

Redactor: H. MISLIN, Basel

VERLAG BIRKHÄUSER AG. · BASEL 10
SUISSE - SCHWEIZ - SVIZZERA - SWITZERLAND

UNIVERSITY OF HAWAII LIBRARY
OCT 2 8 '48

Sept. 15, 1948

Vol. IV - Fasc. 9 15. IX. 1948 Fr. 2.50

SOMMAIRE - INHALT - SOMMARIO - CONTENTS

D. Bovet et F. Bovet-Nitti: Curare 325

Brèves communications - Kurze Mitteilungen - Brevi comunicazioni - Brief Reports

J. Rüling und H. Gheri: Neues Verfahren zur Messung von Krümmung und Streuwinkeln von Nebelkammerbahnen 348
E. Cremer: Absolutberechnung heterogener Reaktionsgeschwindigkeiten 349
M. Blumer: Eine Feldmethode zur Wasseruntersuchung mit Ionenaustauschern 351
O. Hoffmann-Ostenhof, H. Moser u. E. Putz: Eine im Alkalischen wirksame Monophosphoesterase a. Hefe 352
J. Brachet: Les effets d'un choc thermique sur la morphogénèse des œufs de Batraciens 353
A. Monroy: Cortical Changes Accompanying Maturation in Sea-Urchin Egg 353
A. C. Muhr: Fettsäuren aus dehydratisiertem Rizinusöl mit sog. Vitamin-F-Wirkung 355
V. Bonifas et Y. Chesni: Dosage de la streptomycine par la méthode des dilutions appliquée à *Klebsiella pneumoniae* No 41 en milieu synthétique de Monod 355
P. Daudel, S. Neukomm, E. Lesein, L. Henriet et R. Daudel: Nouvelle méthode de mesure de la concentration du radio-brome dans le matériel biologique 356
Hl. de Vries: Der Einfluß der Temperatur des Auges auf die spektrale Empfindlichkeitskurve 357
R. Meier und H. J. Bein: Der Einfluß der Nebenniere auf die Kreislaufwirkung des Adrenalins 358
R. Streiff-Becker: Über den Föhn (Disputanda) 359

Nouveaux livres - Buchbesprechungen - Recensioni - Reviews

Einführung in die Dynamik von Sternsystemen. Von E. von der Pahlen (Verlag Birkhäuser, Basel 1947) (Ref. M. Schürer) 360
Elektrochemie, I. Teil: Theoretische Grundlagen. Von A. Stieger (Verlag Rascher & Cie., Zürich 1947) (Ref. R. Bertschinger) 361
Die historischen Grundlagen der intravenösen Injektion. Von H. Bueß (Verlag Sauerländer & Co., Aarau 1946) (Ref. H. Nigst) 361
Characterisation of Organic Compounds. By F. Wild (Cambridge University Press, 1947) (Ref. M. Sutter) 361
Schwermetalle als Wirkungsgruppen von Fermenten. Von O. Warburg (Verlag Dr. W. Saenger, Berlin 1946) (Ref. L. Califano) 362
Entomologisches Praktikum. Von O. Schneider-Orelli (Verlag H. R. Sauerländer & Co., Aarau 1947) (Ref. E. Handschin) 362
Farmacologia e Farmacoterapia. Di E. Adami (Istituto editoriale cisalpino, Milano–Varese 1947) (Ref. K. Bucher) 362
The Chemical Constitution of Natural Fats, By T. P. Hilditch (Chapman & Hall, London, 1947) (Ref. H. Süllmann) 362
Curare. By A. R. McIntyre (University of Chicago Press, Chicago, 1947) (Ref. E. Schlittler u. K. Bucher) 363

Informations - Informationen - Informazioni - Notes

Experientia maiorum – Aufruf zur Sammlung von Sonderdrucken für das Gmelin-Institut – Congrès Zoologische Stationen Neapel und Roscoff 364/68

EXPERIENTIA

L'EXPERIENTIA publiera:

1. des *articles originaux* sur les récentes recherches scientifiques écrits dans une des langues principales;
2. de *brèves communications;*
3. informera ses lecteurs des événements marquants de la vie scientifique, donnera des *comptes rendus concernant les récentes publications, les congrès et les assemblées.*

Die EXPERIENTIA stellt sich die Aufgabe:

1. durch *zusammenfassende Originalartikel* in einer der wissenschaftlichen Hauptsprachen von Autoren aus verschiedenen Ländern über Forschungsergebnisse berichten zu lassen, die im Vordergrund des Interesses stehen;
2. kurze *Mitteilungen* aufzunehmen;
3. durch Besprechung neuerschienener *Bücher*, durch Referate über *Kongresse* und *Versammlungen* sowie durch andere Mitteilungen über die bedeutendsten Ereignisse des naturwissenschaftlichen Lebens zu informieren.

EXPERIENTIA si propone di pubblicare:

1. *articoli originali riassuntivi,* in una delle principali lingue usate dalla scienza, ad opera di autori di diversi paesi, su risultati scientifici di grande interesse;
2. *brevi comunicazioni;*
3. *recensioni di nuovi libri, relazioni di congressi e riunioni,* come pure altre comunicazioni su importanti avvenimenti nel campo delle scienze naturali.

The aim of EXPERIENTIA is:

1. to publish comprehensive articles embodying the results of recent scientific research. These will be written in one of the principal scientific languages and contributed by authors in various countries;
2. to publish *brief reports;*
3. to give information about the most important events in natural science by means of *reviews of the latest books, reports on congresses and meetings,* as well as through other communications.

EXPER.

L'EXPERIENTIA paraît le 15 de chaque mois. Vente et abonnement dans toutes les librairies suisses et étrangères, ou directement chez l'éditeur. Prix du numéro fr. 2.50. Abonnement pour un an fr. 24.— pour la Suisse; pour l'étranger fr. 28.—. Ces prix s'entendent en francs suisses.
Adresser toute correspondance touchant la rédaction de l'EXPERIENTIA exclusivement à l'éditeur soussigné.
Dernier délai d'admission pour les manuscrits: 35 jours avant la parution, c'est-à-dire le 10 du mois pour le numéro du mois suivant.
Les auteurs recevront gratuitement, s'ils le désirent, 50 tirés à part de format 14,5 sur 21 cm, sans couverture. Pour le prix d'un nombre plus grand et pour la couverture s'adresser à l'éditeur. Les tirages à part doivent être commandés *avant* l'impression du périodique.
Prix pour les annonces: $^1/_1$ page fr. 200.—, $^1/_2$ page fr. 120.—, $^1/_4$ page fr. 70.—. Placements spéciaux: prix sur demande. Demandes à l'éditeur.
L'EXPERIENTIA est imprimée en Suisse.

Editions Birkhæuser S.A., Bâle 10 (Suisse), Elisabethenstraße 15
Tél. 49800; adresse télégraphique: Edita Bâle

EXPERIENTIA esce al 15 di ogni mese e può esser richiesta ad ogni libreria svizzera o estera, o anche direttamente alla casa editrice. Il prezzo del singolo fascicolo è di fr. 2.50. L'abbonamento annuo è di fr. 24.— per la Svizzera; all'estero fr. 28.—. I prezzi vanno intesi in valuta svizzera.
Tutti gli invii alla redazione di EXPERIENTIA vanno indirizzati esclusivamente alla sottoindicata casa editrice.
La redazione di ogni fascicolo si chiude 35 giorni prima del termine di pubblicazione, cioè al 10 del mese, per il mese seguente.
Gli autori ricevono, su desiderio, 50 estratti del formato 14,5 ×21 cm, senza copertina. Il prezzo degli estratti in più e della copertina viene indicato, su richiesta, dalla casa editrice. Gli estratti vanno ordinati *prima* della stampa della Rivista.
Prezzi per annunci: $^1/_1$ pag. fr. 200.—, $^1/_2$ pag. fr. 120.—, $^1/_4$ pag. fr. 70.—; per pagine speciali, accordi da stabilire. Gli annunci sono da inviare alla casa editrice.
EXPERIENTIA si stampa in Isvizzera.

Casa editrice Birkhæuser S.A., Basilea 10 (Svizzera), Elisabethenstr. 15
Tel. 49800; Indirizzo telegrammi: Edita Basilea

Die EXPERIENTIA erscheint am 15. jedes Monats und kann im In- und Auslande durch jede Buchhandlung oder direkt vom Verlag bezogen werden. In Belgien, Luxemburg, Dänemark, Schweden, Norwegen, Finnland, Tschechoslowakei, Portugal und Marokko nehmen auch die Postämter Bestellungen entgegen.
Der Abonnementspreis beträgt in der Schweiz Fr. 20.—, im Ausland sFr. 24.—; die Einzelnummer kostet Fr. 2.50.
Alle Zuschriften an die Redaktion sind ausschließlich an den Verlag zu richten. Redaktionsschluß 35 Tage vor Erscheinungstermin, d.h. am 10. des Monats für den folgenden Monat.
Die Autoren erhalten auf Wunsch 50 Gratisseparata im Format 14,5 ×21 cm, ohne Umschlag. Die Kosten für weitere Separata und für Umschläge sind beim Verlag zu erfragen. Separata sind *vor* dem Druck der Zeitschrift zu bestellen.
Insertionspreise: $^1/_1$ Seite Fr. 200.—, $^1/_2$ Seite Fr. 120.—, $^1/_4$ Seite Fr. 70.—; für Vorzugsseiten besondere Vereinbarung. Inseratenannahme durch den Verlag.
Die EXPERIENTIA wird in der Schweiz gedruckt.

Verlag Birkhäuser AG., Basel 10 (Schweiz), Elisabethenstraße 15
Tel. 49800; Telegrammadresse: Edita Basel

EXPERIENTIA is published on the 15th of every month and can be obtained in any country through the booksellers or from the publishers. The price per number is fr. 2.50, by annual subscription by inland-mail fr. 24.—; other countries fr. 28.—. Prices in Swiss currency.
All communications to the editors should be addressed to the publishers. All manuscripts for publication in a given number must be in the hands of the publishers on the 10th of the preceding month.
The authors receive, on request, 50 reprints 14,5 ×21 cm without cover free of charge. For the prices of additional reprints and covers, inquiries should be addressed to the publishers. Reprints must be ordered *before* the number is printed.
Prices for advertising: $^1/_1$ page fr. 200.—, $^1/_2$ page fr. 120.—, $^1/_4$ page fr. 70.—. Advertisements should be sent to the publishers.

Published by Birkhäuser Ltd., Basle 10 (Switzerland), Elisabethenstr. 15
Phone 49800; Telegrams: Edita Basle

Printed in Switzerland / E. Birkhäuser & Cie., Basel

Lonza

ELEKTRIZITÄTSWERKE UND CHEMISCHE FABRIKEN · AKTIENGESELLSCHAFT
FABRIKEN IN GAMPEL, VISP, SINS · VERWALTUNG UND VERKAUFSBÜRO IN BASEL

Ammoniak, flüssig und wasserfrei, Salmiakgeist, Salpetersäure und Mischsäure aller Grädigkeiten

Ammonsulfat, Natriumnitrat, Ammonnitrat, Natriumnitrit, Natriumazid in besonders reiner Qualität für technische Zwecke

Formaldehyd, Acetaldehyd, Paraldehyd, Crotonaldehyd, Essigsäure, Eisessig, Essigsäure-Anhydrid, Natriumacetat, Pentaerythrit

Methyl- und Butylalkohol und deren Acetate, Isopropylalkohol

Aceton, Äthylacetat und Speziallösungsmittel · Cellulose-Acetat in allen Qualitäten

Dicyandiamid, Guanidinnitrat · Nitrobenzol, Anilin, Acetanilid

CHARBON-CILAG

Tabletten . Granulat

Indikationen: Sommerdurchfälle
Alimentäre Intoxikationen
Bazilläre Dysenterie

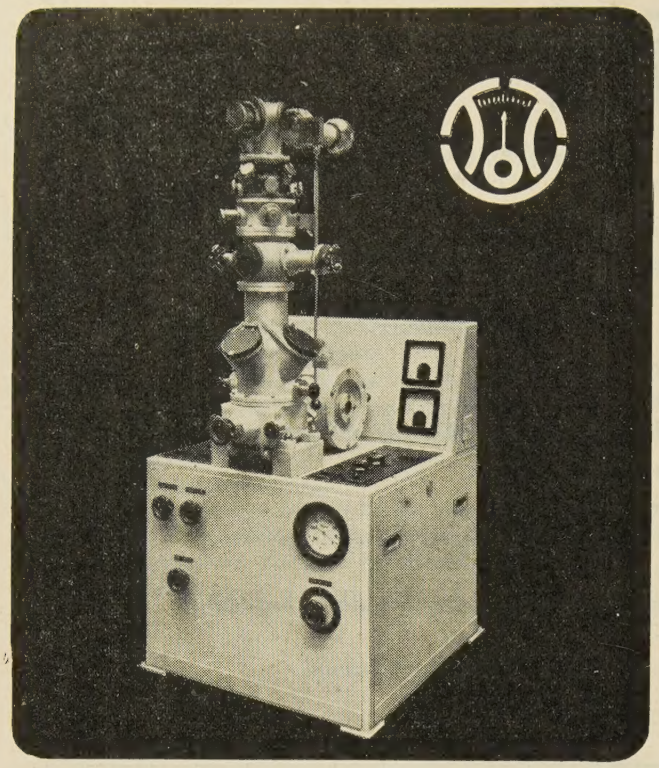
Packungen: 20, 50 250 und 1000 Tabletten zu 0,7 g
50 und 500 g Granulat

CILAG AKTIENGESELLSCHAFT SCHAFFHAUSEN

CILAG

Elektronen-Diffraktographen

für Feinstrukturuntersuchungen der Materie

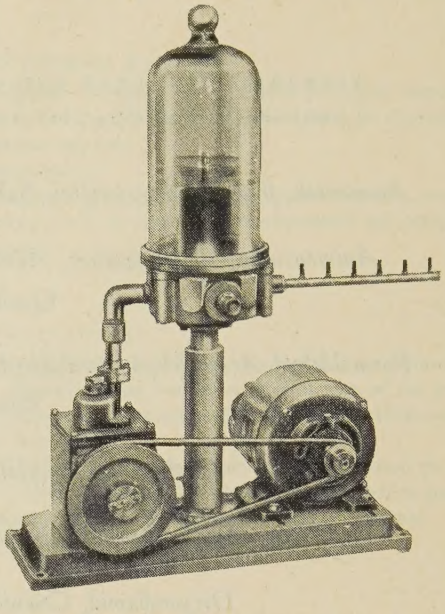


Trüb, Täuber & Co. AG.

Fabrik elektrischer Meßinstrumente und wissenschaftlicher Apparate, Zürich

HOCHVAKUUM-APPARATE

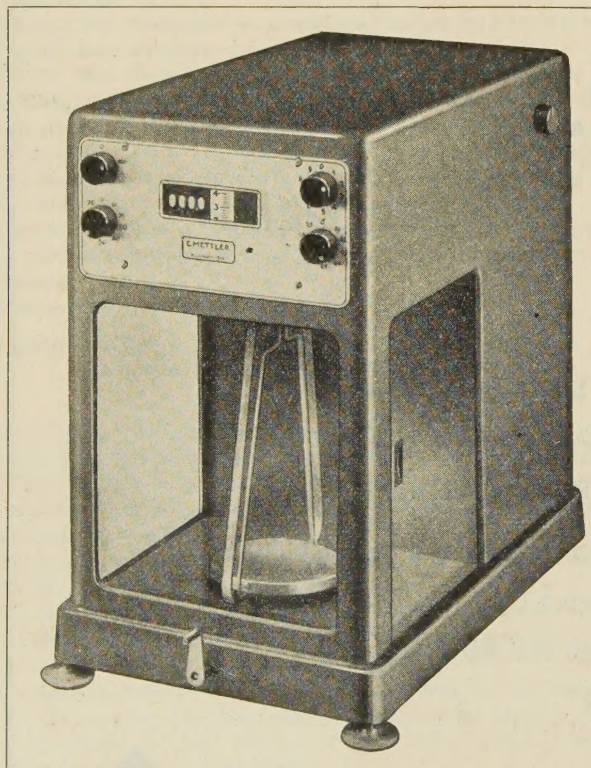
zum Trocknen, Gefrieren, Destillieren für Labor und Industrie, speziell zum Beispiel für Proteine



Laboratoriums-Gefriertrockner mit Zentrifugierung

N. ZIVY & Cie

Spalenring 164 Basel Tel. (061) 2 59 90



Analysenwaagen (Schnellwaagen)

Maximalbelastung 200 g, optischer Bereich 100 mg, Ablesegenauigkeit je nach Type $^1/_{10}$, $^1/_{20}$ mg

E. METTLER Präzisionsapparate

Küsnacht-Zürich Telephon (051) 34 05 53

Einheitsschliff-Geräte

Apparate in Normal- und Hartglas
Präzisions-Libellen
Wägegläser

BÜCHI

W. BÜCHI, GLASBLÄSEREI, FLAWIL ST. G.

FABRIKATION FÜR INDUSTRIE UND LABORATORIEN, TEL. (071) 8 33 92

EXPERIENTIA

Vol. IV - Fasc. 9 Pag. 325–368 15. IX. 1948

Curare

Par D. BOVET et F. BOVET-NITTI[1], Rome

Constitution chimique
Alcaloïdes des Ménispermacées.
Alcaloïdes des Loganiacées.

Pharmacologie
Action du curare sur la transmission neuromusculaire.
Appartenance du curare au groupe des poisons cholinergiques.
Intégrité des centres au cours de la curarisation.
Les actions secondaires.

Poisons curarisants
Techniques de mesure de l'action curarisante.
Alcaloïdes des Erythrinées.
Dérivés des alcaloïdes à fonction ammonium quaternaire.
Curares de synthèse:
Dérivés bis-quinoléiques,
Dérivés de l'aminophénol.
Ethers des polyphénols.

Application du curare dans l'anesthésie chirurgicale

«Le curare est une drogue assez rare dont l'action singulière s'est toujours présentée avec un cortège de merveilleux.»
CLAUDE BERNARD
(Leçon du 7 mai 1856 au Collège de France.)

Depuis les premières mentions qui en ont été faites à une date qui suit de très près celle de la découverte de l'Amérique le curare, poison de flèche des Indiens de l'Amazone et de l'Orénoque, n'a cessé de stimuler l'imagination des explorateurs et des écrivains, et les recherches des savants. Nous retrouverons pendant plus de trois siècles ce nom[2] de curare dans les domaines les plus variés de l'éthnographie, de la botanique, de la chimie, de la physiologie, de la pharmacologie et de la thérapeutique, et à ces travaux nous trouverons attachés les noms éclatants de VON HUMBOLDT et de BOUSSINGAULT, de CLAUDE BERNARD et de VULPIAN, de WIELAND, de LAPICQUE et de DALE. Et pourtant, on ne constatera pas sans un certain étonnement que tous les travaux consacrés à cette question en ont chaque fois fait apparaître de nouveaux aspects plutôt qu'ils n'en ont résolu les problèmes. Si d'une part les explorateurs contemporains FREISE, VELLARD, GILL ont, sur les points essentiels, confirmé les anciennes observations se rapportant à la confection du poison, on est par contre obligé encore à l'heure actuelle de se rapporter à la classification de BOEHM lorsque on cherche à se faire une vue d'ensemble sur l'origine géographique, la forme et l'usage des curares.

Cependant, dans chacun des domaines que représentent l'action physiologique, la structure chimique, l'origine botanique des constituants essentiels du curare et les possibilités de leur application en médecine, des progrès marquants ont été réalisés.

En ces quinze dernières années cinq découvertes ont été réalisées qui confèrent à cette question une singulière actualité. Pour plus de clarté nous les énumérons brièvement:

1° En 1935, celle de KING qui a pour la première fois élucidé la formule de constitution d'un composant actif du curare, la *d-tubocurarine*.

2° En 1936, celle de DALE, FELDBERG et VOGT qui, en reconnaissant le rôle joué par l'acétylcholine dans la transmission neuromusculaire, a permis de fixer l'appartenance du curare au groupe des poisons cholinergiques.

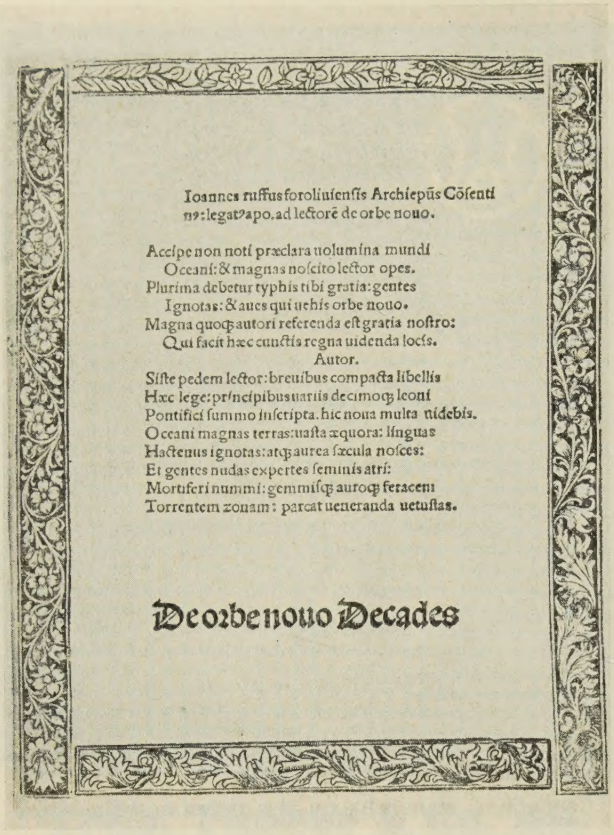
3° En 1938, les observations de CARNEIRO (1938–39) et de WIELAND (1937–41) qui ont réussi à isoler de différentes espèces de *Strychnos* des petites quantités de certains alcaloïdes dont l'identité a pu être établie avec les constituants des curares indiens.

A la suite de la découverte de WINTERSTEINER (1943) qui a définitivement établi l'origine botanique de la *d*-tubocurarine isolée par KING il a été possible pour la première fois de se procurer une quantité relativement importante d'un constituant chimiquement pur, en usant directement des écorces d'une Ménispermacée, le *Chondrodendron tomentosum*.

4° En 1942–43, l'application par GRIFFITH, CULLEN et les auteurs américains de la *d*-tubocurarine en anesthésie chirurgicale ce qui, en dehors de l'intérêt propre

[1] Laboratoire de chimie thérapeutique, Istituto Superiore di Sanità, Rome.

[2] Le nom de «curare» n'est que la déformation probable du mot indien «uira-ry» dont l'on donne deux étymologies qui ne sont peut-être que des interprétations: *uira* oiseau et *eor* tuer ou bien alors *ur* arriver et *ar* tomber. L'orthographe, surtout dans les textes anciens, est extrêmement variable: ururara, urali, urare, wourari, uvari, kurari, etc. Le curare a été désigné également sous d'autres noms, se rapportant à l'origine ou à l'aspect: ainsi F. FONTANA a toujours parlé de «poison Ticunas». Il s'agissait dans son cas d'un échantillon provenant du Pérou et désigné par ces indigènes comme *ticu* liquide et *una* noir.

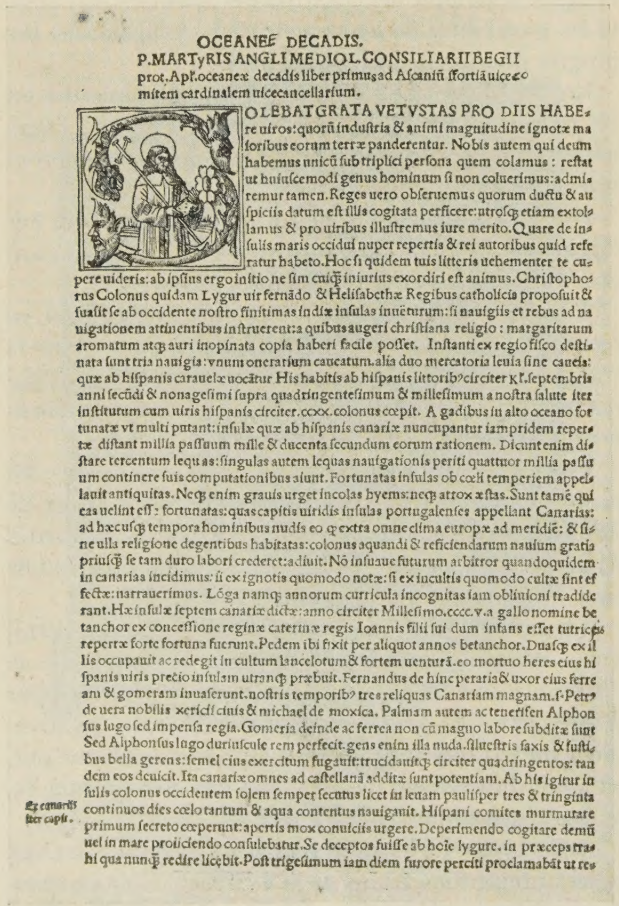


Ioannes ruffus foroliuiensis Archiepūs Cōsentī
nꝰ: legatꝰ apo. ad lectorē de orbe nouo.

Accipe non notī præclara uolumina mundī
Oceanī: & magnas noscito lector opes.
Plurima debetur typhis tibi gratia: gentes
Ignotas: & aues qui uehis orbe nouo.
Magna quoq; autori referenda est gratia nostro:
Qui facit hæc cunctis regna uidenda locis.
Autor.
Siste pedem lector: breuibus compacta libellis
Hæc lege: principibus uiuentibus decimoq; leoni
Pontificī summo inscripta. hic noua multa uidebis.
Oceani magnas terras: uastaq; æquora: linguas
Hactenus ignotas: atq; aurea sæcula nosces:
Et gentes nudas expertes seminis atri:
Mortiferi nummi: gemmisq; auroq; feracem
Torrentem zonam: parcat uenerenda uetustas.

De orbe nouo Decades

a



OCEANEE DECADIS.
P. MARTyRIS ANGLI MEDIOL. CONSILIARII BEGII
prot. Apl. oceaneæ decadis liber primus ad Ascanīū sfortiā uicecomitem cardinalem uicecancellarium.

OLEBAT GRATA VETVSTAS PRO DIIS HABERE uiros: quorū industria & animi magnitudine ignotæ mundi sinus eorum terræ panderentur. Nobis autem qui deum habemus unicū sub triplici persona quem colamus: restat ut huiusce modi genus hominum si non coluerimus: admiremur tamen. Reges uero obseruemus quorum ductu & auspiciis datum est illis cognita perficere: utroq; etiam extollamus & pro uiribus illustremus iure merito. Quare de insulis maris occidui nuper repertis & rei autoribus quid referatur habeto. Hoc si quidem tuis litteris uehementer te cupere uideris: ab ipsius ergo initio ne sim cuiq; iniurius exordiri est animus. Christophorus Colonus quidam Lygur uir fernādo & Helisabethæ Regibus catholicis proposuit & suasit se ab occidente nostro finitimas indiæ insulas inuenturum: si nauigiis et rebus ad nauigationem attinentibus instruerent: a quibus augeri christiana religio: margaritarum aromatum atq; auri inopinata copia haberi facile posset. Instanti ex regio fisco destinata sunt tria nauigia: unum onerarium caucatum. alia duo mercatoria leuia sine caueis: quæ ab hispanis caruelæ uocātur His habitis ab hispanis littorib⁹ circiter kl. septembris anni secūdi & nonagesimi supra quadringentesimum & millesimum a nostra salute iter instituerum cum uiris hispanis circiter. cccc. colonus cœpit. A gadibus in alto oceano fortunatæ ut multi putant: insulæ quæ ab hispanis canariæ nuncupantur iampridem repertæ distant millia passuum mille & ducenta secundum eorum rationem. Dicunt enim distare tercentum lequas: singulas autem lequas nauigationis periti quattuor millia passuum continere suis computationibus aiunt. Fortunatas insulas ob cœli temperiem appellauit antiquitas. Neq; enim grauis urget incolas hyems: neq; atrox æstas. Sunt tamē qui eas uelint esse: fortunatas: quas capitis uiridis insulas portugalenses appellant Canarias: ad hæcusq; tempora hominibus nudis eo q; extra omne clima europæ ad meridiē: & sine ulla religione degentibus habitatas: colonus aquandi & reficiendarum nauium gratia priusq; se tam duro labori crederet: adiuit. Nō insuaue futurum arbitror quandoquidem in canarias incidimus: si ex ignotis quomodo notæ: si ex incultis quomodo cultæ sint effectæ: narrauerimus. Lōga namq; annorum curricula incognitas iam oblitioni tradiderant. Hæ insulæ septem canariæ dictæ: anno circiter Millesimo. cccc. v. a gallo nomine betanchor ex concessione reginæ catholicæ regis Ioannis filii sui dum infans esset tutricis repertæ forte fortuna fuerunt. Pedem ibi fixit per aliquot annos betanchor. Duasq; ex illis occupauit ac redegit in cultum lancelotum & fortem uenturā. eo mortuo heres eius hispanis uiris precio insulam utranq; præbuit. Fernandus de hincperaria & uxor eius ferre anū & gomeram inuaserunt. nostris temporib⁹ tres reliquas Canariam magnam. s. Petrꝰ de uera nobilis xericī ciuis & michael de moxica. Palmam autem ac teneriffen Alphonsus lugo sed impensa regia. Gomeria deinde ac ferrea non cū magno labore subditæ sunt Sed Alphonsus lugo duriusculæ rem perfecit. gens enim illa nuda. silueſtris saxis & fustibus bella gerens: semel eius exercitum fugauit: trucidauitq; circiter quadringentos: tandem eos deuicit. Ita canariæ omnes ad castellanā additæ sunt potentiam. Ab his igitur insulis colonus occidentem sol̄em semper secutus licet in lenam paulisper tres & tringinta continuos dies cœlo tantum & aqua contentus nauigauit. Hispani comites murmutare primum secreto cœperunt: apertis mox conuiciis urgere. Deperimendo cogitare demū uel in mare proiiciendo conſulebatur. Se deceptos fuisse ab hoc lygure. in præceps trahi qua nunq; redire licebit. Post trigesimum iam diem furore perciti proclamabāt ut re-

Ex canariis iter capit.

b

de cette découverte, a eu en plus le mérite de stimuler les recherches sur le problème du curare dans ses différents aspects.

5° En 1946, les premiers travaux montrant la possibilité de réaliser par synthèse des dérivés possédant toutes les propriétés caractéristiques des constituants du curare.

*

C'est une œuvre ardue que de vouloir exposer une question complexe par elle-même, non encore résolue et sur laquelle se sont penchés tant d'esprits illustres pendant plus de trois siècles. Tout ce que nous nous sommes proposés de faire, c'est de dépouiller le matériel immense et pourtant plein de lacunes qui était à notre portée pour exposer aussi clairement que nous l'avons pu l'origine de ces études, leur complexité, les progrès accomplis et surtout leur actualité brûlante.

*

Si Pietro Martire d'Anghera et le jésuite Acuna au début du 17e siècle, ont rapporté du cœur des jungles de l'Amérique du Sud les premières flèches enduites du poison mystérieux, voici qu'aujourd'hui, par la lente et infatigable polissure de l'observation scientifique, le curare, qui des anciennes préparations des Indiens n'a plus que le nom, trouve sa place dans l'arsenal du grand chirurgien. Peu d'études à notre sens sont plus instructives que celle-ci, car elle prouve, malgré son indéniable difficulté, à quel point des observations scientifiques bien conduites peuvent servir et avoir de résonance dans les domaines les plus inattendus.

La chaîne ininterrompue que forment les travaux de tous ceux que le problème du curare a intéressés, qu'ils soient explorateurs ou ethnographes, chimistes ou botanistes, physiologistes, pharmacologues ou médecins n'est peut-être pas loin de se souder: à ce moment, de l'intrication de ces expériences innombrables et si diverses, il se dégagera quelques simples conclusions qui nous éclaireront plus profondément sur les phénomènes essentiels de la vie[1].

Constitution chimique

«Les indigènes empoisonnent leurs flèches avec le jus d'une plante qui apporte la mort...» écrit à Giovanni dei Medici l'explorateur italien Pietro Martire d'An-

[1] Plusieurs monographies ont été publiées sur le curare, parmi lesquelles on citera celles de E. Perrot et E. Vogt, Poisons de flèches et poisons d'épreuve (Paris, 1911). – R. West, Proc. Roy. Soc. Med. *28*, 565 (1938). – P. de Berredo Carneiro, Bull. Soc. Chim. Biol. *21*, 282 (1939). – B. Witkop, Die Chemie *55*, 85 (1942); Pharmaz. Industr. *11*, 403 (1944) et surtout l'importante étude de A. R. McIntyre: Curare, its natural history and clinical use University of Chicago Press (Chicago, 1947) (Exper. *4*, 363 (1948). – La question du curare a été également traitée dans notre ouvrage: D. Bovet et F. Bovet- Nitti, Structure et activité pharmacodynamique des médicaments du système nerveux négatif (Karger, Bâle 1948).

Fig. 1*a* et *b*. – Frontispice du *De orbe novo Decades* de Peter Martyr d'Anghera (1516), premier texte dans lequel il a été fait mention du curare (Bibliothèque nationale, Paris).

Tableau I
Classification des différents types de curare

	Origine botanique probable	Toxicité et usages	Constituants alcaloïdiques principaux
Curare en tube ou en bambou Guyane française	Ménispermacées (*Chondrodendron tomentosum*)	Relativement peu toxique. L'extrait brut tue les grenouilles à la dose de 50-100 mg/kg. Poison de pêche et d'appât.	*a*) Base quaternaire active: *d*-tubocurarine (KING) *b*) Base tertiaire: curine (BOEHM, KING)
Curare en pot ou en jarre Haut Orénoque	Mélange de Ménispermacées (*Chondrodendron tomentosum*) et de Loganiacées (*Strychnos toxifera, Strychnos Gubleri*)	Relativement peu toxique. Chasse aux oiseaux; utilisé sur les flèches de sarbacanes.	*a*) Base quaternaire: le principe actif n'a pas été isolé à l'état cristallin. *b*) Bases tertiaires (alcaloïdes de Ménispermacées): protocurine, protocuridine, néoprotocuridine (BOEHM, KING)
Curare en calebasse Guyane anglaise Haut Amazone	Loganiacées (*Strychnos toxifera, Strychnos letalis*, etc.) (*Strychnos Castelnœi*)	Très toxique. L'extrait brut tue la grenouille à la dose de 0,5 à 1 mg/kg. Poison de guerre et de grande chasse; utilisé sur les flèches d'arc.	*a*) Bases quaternaires actives: C-curarine, C-toxiférine II, C-dihydrotoxiférine I, etc. (WIELANG, KARRER et SCHMID)

GHERA, dans la deuxième Décade de son ouvrage *De Orbe Novo*, paru en 1516[1].

Et il ajoute dans sa huitième Décade: «J'ai déjà dit que c'est bien dans un jus qu'ils distillent de certains arbres qu'ils trempent leurs flèches. Mais il n'est pas permis à tout le monde de préparer cette mixture: ce sont quelques vieilles femmes expertes en cet art qu'on enferme pendant un certain temps, avec tout le nécessaire; pendant deux jours durant ces femmes surveillent et distillent le mélange».

C'est donc depuis les tout premiers récits d'explorateurs que l'on savait *grosso modo* quelle était la préparation du curare, s'entourant chez les différentes peuplades de pratiques religieuses, de rites et de croyances extraordinaires. En résumant et en dépouillant cependant ces différentes observations, on en arrive toujours à un mode de préparation qui, malgré le côté pittoresque, se borne à ceci: après avoir broyé les tiges de certaines lianes et en avoir fait cuire le suc jusqu'à ce qu'il ait atteint une concentration dont le degré s'apprécie en goûtant l'amertume de la substance, l'indigène chargé de la préparation verse dans la liqueur vénéneuse bien concentrée et maintenue en ébullition le suc gluant provenant d'un autre végétal: celle-ci se prend alors en une résine ou en un sirop épais.

Les chercheurs se sont très rapidement tournés vers le problème chimique que posait le curare et avant même qu'on ait songé à une application clinique quelconque, apparaissent les premiers travaux pour l'identification et la purification des principes toxiques contenus dans le poison de flèche.

La vraie histoire chimique du curare commence réellement en 1827 avec les premiers travaux de BOUSSINGAULT et de ROULIN[1]. Invité par BOLIVAR, BOUSSINGAULT se rendit en effet à Bogota aux environs de 1820 et y organisa et dirigea un institut de recherches. Il y étudia en particulier le curare et essaya d'en isoler ce qu'il appela le «principe amer». Ce principe lui apparut tout de suite fort différent de la strychnine que venaient d'isoler PELLETIER et CAVENTOU, et cela malgré l'origine botanique très voisine.

Si BOUSSINGAULT n'était pas parvenu à cristalliser la partie active du poison, PREYER[2] obtint à l'état cristallin une curarine douée d'activité. D'importants progrès furent par la suite réalisés par BOEHM[3]. BOEHM a eu le premier l'idée de voir dans la différente présentation des curares indigènes une raison botanique, géographique et chimique. En étudiant comparativement les principes actifs des curares en calebasse, en pot et en tube, BOEHM constata la présence dans chacun des trois types de poisons d'une fraction active constituée

[1] PETER MARTYR D'ANGHERA, De Orbe Novo Decades (Petri Martyris Anglerii edidit Antonius Nebissensis) 1516 in folio).

[1] ROULIN et BOUSSINGAULT et de HUMBOLDT, Ann. Phys. et Chim. (2) *39*, 24 (1829).

[2] W. PREYER, CR. Acad. Sci. *60*, 1346 (Paris, 1865).

[3] R. BOEHM, Chemische Studien über Curare (Leipzig 1886); Beitr. Z. Physiologie, C. Ludwig gewidmet 173 (1887); Abh. Kgl. Sachs. Ges. Wiss. *22*, 201; *24*, 1 (1897); Arch. Pharmaz. *235*, 660 (1897); in A. HEFFTER, Handb. exp. Pharmakol, *2*, 179 (Berlin 1920).

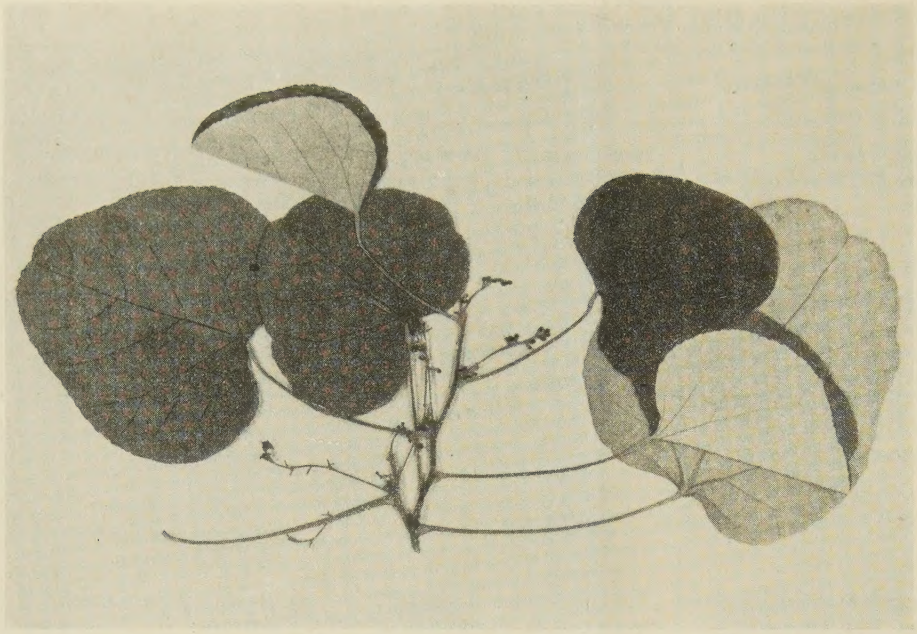


Fig. 2. – *Chondrodendron tomentosum* Ruiz et Pavon. (Photographie aimablement communiquée par le Prof. C. Baehni, Conservatoire botanique Genève.)

par des alcaloïdes à fonction ammonium quaternaire, et il isola en outre des curares en pot et des curares en tubes plusieurs alcaloïdes tertiaires qui n'exerçaient sur la préparation neuromusculaire qu'une activité insignifiante.

Il donna aux alcaloïdes quaternaires le nom générique de «curarines» qui leur est resté, désignant sous le nom de curarine le principe actif du curare en calebasse, sous le nom de tubocurarine le principe du curare en tube. Les formules globales qu'il leur attribua furent reconnues inexactes par la suite.

Quoique inerte, la curarine de Boehm était très toxique et témoignait d'une action physiologique élective et intense. C'est de ce corps dont Tillie[1] devait se servir pour une expérimentation animale très complète.

Deux alcaloïdes tertiaires, les curares, furent isolés des curares en pot; la protocurine et la protocuridine, un mélange amorphe d'alcaloïdes tertiaires fut également isolé sous le nom de curine, des curares en calebasse.

Alcaloïdes des Ménispermacées

Plus de 30 ans devaient s'écouler avant qu'on ne reprît réellement l'étude de l'isolement des constituants actifs et qu'on ne s'aperçût que l'une des voies les plus fructueuses était celle qu'avait ouverte Boehm par l'isolement des curines.

En 1928, en effet, Späth[2] examinant un échantillon du produit cristallisé isolé par Boehm montra que celui-ci représentait un isomère lévogyre de la *d*-bébéerine de Scholtz[1], alcaloïde de constitution d'une drogue américaine, «radix pareiræ bravæ» provenant de différentes racines de *Chondrodendron*.

En se basant sur les travaux de Späth et sur l'étude que Faltis[2] avait faite d'un second constituant de la même drogue, l'isochondrodendrine, King, en 1933[3] proposa de la curine une formule cyclique qui en faisait un alcaloïde du type bis-(benzyl-isoquinoléique) suggérant une formule globale ($C_{36}H_{38}O_6N_2$) qui résultait de la duplication de la formule précédemment admise.

Par la suite, King[4] put isoler du curare en tube un échantillon cristallisé d'une base quaternaire physiologiquement active – la *d*-tubocurarine – à laquelle il assigna la formule $C_{28}H_{44}N_2Cl \cdot 5\,H_2O$. Dans l'étude de la constitution de ce composé, King tira avantage de l'examen de la *d*-bébéerine plus aisément accessible. La position des groupements phénoliques put être fixée par les méthodes de condensation et par synthèse partielle. La formule fournie par King fut confirmée par Wintersteiner et Dutcher[5].

King lui-même avait suggéré, en raison de l'analogie des structures présentées par les différents constituants, que la *d*-tubocurarine devait vraisemblablement provenir d'une Ménispermacée du genre *Chondrodendron*. Par la suite les travaux de Krukoff et Moldenke[6], de Folkers et Unna[7] apportèrent de nouveaux documents. Wintersteiner et Dutcher isolèrent effectivement les premiers la *d*-tubocurarine à partir des écorces de *Chondrodendron tomentosum*, dans lesquelles ils constatèrent en outre la présence de plusieurs bases tertiaires, la *d*-isochondrodendrine, l'éther diméthylique de la *d*-isochondrodendrine, la *d*-chondrocurine, et un alcaloïde de structure indéterminée qu'ils désignèrent sous le nom d'alcaloïde 4.

Au point de vue chimique les alcaloïdes bis-benzyl-

[1] J. Tillie, J. Anat. et Physiol. *24*, 379, 509; *25*, 41 (1891); *28*, 96 (1894); Arch. Exp. Path. *27*, 1 (1897).

[2] E. Späth, Chem. Z. *52*, 976 (1928); Pharm. Monatsschrift *10*, 1 (1929). – E. Späth, W. Leithe et F. Ladeck, Ber. Dtsch. chem. Ges. *61*, 1698 (1928). – E. Späth et F. Kuffner, Ber. Dtsch. chem. Ges. *67*, 55 (1934).

[3] H. King, Ann. Rep. *30*, 249 (1933).

[4] H. King, J. Chem. Soc. *1935*, 1381; *1936*, 1276; *1939*, 1157; *1937*, 1472; *1948*, 265.

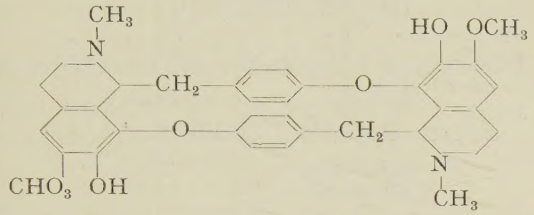
[5] O. Wintersteiner et J. D. Dutcher, Science *97*, 467 (1943). – J. D. Dutcher, J. Am. Chem. Soc. *68*, 419 (1946).

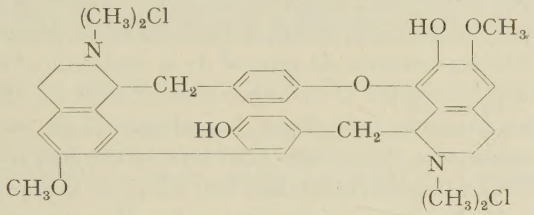
[6] B. A. Krukoff et H. N. Moldenke, Brittonia *3*, 1 (1938).

[7] K. Folkers, J. Am. Pharm. Assoc. *27*, 689 (1938). – K. Folkers et K. Unna, Arch. Intern. Pharmacod. *61*, 370 (1939).

Tableau II
Alcaloïdes des Ménispermacées

A. – Type isochondrodendrine			
d-Protocuridine . . .	$C_{36}H_{38}O_6N_2$	Base tertiaire	Isolée par Boehm (1897) et par King (1937) du curare en pot.
i-Néo-protocuridine .	$C_{36}H_{38}O_6N_2$	Base tertiaire	Isolée par King (1937) du curare en pot.
d-Isochondrodendrine	$C_{38}H_{42}O_6N_2$	Base tertiaire	Isolée par King (1940) du *Chondrodendron platyphyllum*, de *Ch. microphyllum* et de *Ch. candicans*, et par Wintersteiner et Dutcher (1943) du *Ch. tomentosum*.
B. – Type bébéerine			
d-Bébéerine	$C_{38}H_{38}O_6N_2$	Base tertiaire	Isolée par Scholtz (1898) de *Radix pareiræ bravæ*, et par King (1940) de *Ch. microphyllum*.
l-Curine (l-bébéerine)	$C_{36}H_{38}O_6N_2$	Base tertiaire	Isolée par Boehm du curare en tube, par King (1940) du *Ch. platyphyllum* et par Späth (1928).
l-Chondrofoline . . .	$C_{32}H_{36}O_6N_2$	Base tertiaire	Isolée par King (1940) du *Ch. platyphyllum*.
d-Chondrocurine . .	$C_{36}H_{38}O_6N_2$	Base tertiaire	Isolée par Wintersteiner et Dutcher dans *Ch. tomentosum*.
d-Tubocurarine . . .	$C_{38}H_{44}O_6N_2$	Base quaternaire	Principe actif isolé à l'état amorphe par Boehm (1897) et à l'état cristallin par King (1935) à partir du curare en tube dont il représente le principe actif; retrouvé dans *Ch. tomentosum* par Wintersteiner et Dutcher.





isoquinoléiques isolés du curare en tube et des *Chondrodendron* appartiennent à deux types différents:

a) le type de la protocuridine, répondant à une formule symétrique qui réunit la *d*-protocuridine, la *d*-isochondrodendrine et la néo-protocuridine.

b) le groupe de la bébéerine répondant à une formule asymétrique qui comprend la *d*-bébéerine, la *l*-bébéerine, la *d*-chondrocurine, et auquel appartient également la *d*-tubocurarine.

L'activité pharmacodynamique des bases tertiaires est fort réduite. En ce qui concerne la *d*-bébéerine et la curine, les anciens travaux ont été repris et confirmés par Hauschild[1] et West[2].

La *d*-tubocurarine est le seul alcaloïde quaternaire naturel du groupe et de ce fait le seul à manifester des propriétés curarisantes évidentes.

Par synthèse partielle plusieurs dérivés curarisants ont été préparés. Brown[2] a isolé le chlorométhylate de *d*-bébéerine et West le chlorométhylate de curine. Wintersteiner et Dutcher ont réussi à augmenter l'activité des bases tertiaires isolées à partir des *Chondrodendron*, par iodométhylation des bases tertiaires et méthylation des fonctions phénoliques. Ces auteurs ont signalé l'activité intense des iodométhylates de chondrocurine, et de l'éther diméthylique de l'iodure de *d*-tubocurarine.

Alcaloïdes des Loganiacées

Si l'on suit la classification primitive et pittoresque suivant laquelle les curares se trouvent classés par la forme du contenant où les Indiens les conservent, il nous reste à parler des purifications tentées à partir des curares de calebasse qui sont des curares de guerre et de grande chasse, d'une haute toxicité. A la lumière de nos connaissances actuelles, nous pouvons affirmer que ces curares sont essentiellement extraits des lianes du groupe des Strychnées appartenant à la famille des Loganiacées. Leur structure chimique, encore mal fixée, paraît très différente de celle des alcaloïdes extraits des curares en tube.

[1] F. Hauschild, Arch. Exp. Path. *174*, 742 (1934).
[2] R. West, Arch. Int. Pharmacod. *56*, 81 (1937).

Boehm a isolé le premier d'un curare en calebasse un alcaloïde amorphe, *la curarine*, auquel il a donné la formule globale

$$C_{19}H_{26}ON_2.$$

Tout porte à croire que l'alcaloïde de Boehm est identique à la base tertiaire que King[1] a isolé de *Strychnos toxifera*.

Fig. 3[2].

Il faut mentionner d'autre part les travaux de Wieland à Munich[3] lequel, en réalisant la séparation des différents constituants par la méthode chromatographique, a obtenu le premier alcaloïde cristallin de ce groupe.

En partant d'un curare en calebasse provenant du Venezuela, Wieland a pu isoler successivement la C-curarine I[4] et plusieurs isomères[5], une C-toxiférine II et les C-dihydrotoxiférines I[6].

[1] H. King, Nature *135*, 469 (1935).

[2] Tiré de «Köhler's Medizinalpflanzen». Atlas, III. Erg.-Band (Köhler 1898) (M. Vogtherr), Pl. 45 (réduit env. de $^1/_2$).

[3] H. Wieland, W. Konz et R. Sonderdorf, Ann. Chem. *527*, 160 (1937). – H. Wieland et H. J. Pistor, Ann. Chem. *536*, 68 (1938). – H. Wieland, H. J. Pistor et K. Bähr, Ann. Chem. *547*, 140 (1941). – H. Wieland, K. Bähr et B. Witkop, Ann. Chem. *547*, 156 (1941).

[4] H. Wieland, W. Konz et R. Solderdorf, Ann. Chem. *527*, 160 (1937).

[5] H. Wieland und H. J. Pistor, Ann. Chem. *536*, 68 (1938).

[6] H. Wieland, K. Bähr und B. Witkop, Ann. Chem. *547*, 156 (1941).

Tableau III

Alcaloïdes du curare en calebasse et de *Strychnos toxifera* (d'après Wieland et coll.)

Alcaloïdes du curare en calebasse*		Toxicité pour la grenouille: S. l., mg/kg
C-curarine I[1] . .	$C_{20}H_{21}N_2$	0,075–0,1
C-curarine III[2] .	$C_{20}H_{21}N_2$	12,5 ss action
C-curarine II[2] .	$C_{20}H_{23}N_2(H_2O)$	1,25–2,5
C-toxiférine II[3] .	$C_{20}H_{23}N_2(H_2O)$	0,25
C-dihydrotoxiférine[3] . . .	$C_{20}H_{23}N_2$	0,037
C-isodihydrotoxiférine[3] . . .	$C_{20}H_{23}N_2$	0,075–0,1
Alcaloïdes de *Strychnos toxifera*		
Toxiférine I[3] . .	$C_{20}H_{21}N_2(H_2O)$	0,0075
Toxiférine II[3] .	$C_{21}H_{23}N_2$	0,125
Toxiférine IIa[3] .	$C_{20}H_{23}N_2(H_2O)$	0,5–0,75
Toxiférine IIb[3] .	$C_{20}H_{23}N_2(H_2O)$	2,5–3,75

* Pour en faciliter la nomenclature, Wieland a fait précéder de la lettre C-(abréviation de calebasse) tous les produits isolés à partir des curares en calebasse.

Une série de recherches effectuées parallèlement sur les constituants alcaloïdes de l'écorce de *Strychnos toxifera*, si elle n'a pas permis de fixer l'origine botanique des C-curarine a abouti à l'isolement de plusieurs alcaloïdes isomères du groupe de la toxiférine, l'identité de la toxiférine II provenant des écorces de *Strychnos toxifera* avec celle de la C-toxiférine II du curare en calebasse a été admise. Tous les constituants isolés par Wieland renferment dans leur molécule le groupement $C_{20}H_{25}N_2$ plus ou moins hydrogéné. On est porté à leur attribuer une structure quinoléique, isoquinoléique, ou plus probablement indolique.

Wieland lui-même estimait cependant que les six alcaloïdes qu'il a réussi à caractériser ne représentent qu'une fraction des constituants actifs du curare en calebasse dans la confection desquels il est probable qu'il entre un grand nombre d'espèces végétales.

En fait, Karrer et Schmid[4], poursuivant l'étude du curare en calebasse, ont réussi à isoler, à côté des deux alcaloïdes qu'il leur a été possible d'identifier à la C-curarine I et à la C-toxiférine I de Wieland, sept nouveaux autres alcaloïdes.

L'isolement de la toxiférine I et de la C-toxiférine I est particulièrement instructif en raison de la toxicité extraordinairement élevée qu'elle présente; il s'agit certainement de l'alcaloïde le plus toxique qui soit actuelle-

[1] H. Wieland, W. Konz et R. Sonderdorf, Ann. Chem. *527*, 160 (1937).

[2] H. Wieland, H. J. Pistor et K. Bähr, Ann. Chem. *547*, 140 (1941).

[3] H. Wieland, K. Bähr et B. Witkop, Ann. Chem. *547*, 156 (1941).

[4] P. Karrer und H. Schmid, Helv. chim. acta *29*, 1853 (1946). – H. Schmid und P. Karrer, Helv. chim. acta *30*, 1162 et 2081 (1947).

T R A I T É

SUR LE VÉNIN DE LA VIPERE

SUR LES POISONS AMERICAINS

SUR LE LAURIER-CERISE

E T

SUR QUELQUES AUTRES POISONS VEGETAUX.

ON Y A JOINT

DES OBSERVATIONS

SUR LA STRUCTURE PRIMITIVE DU CORPS ANIMAL.

DIFFERENTES EXPÉRIENCES

SUR LA REPRODUCTION DES NERFS

ET LA DESCRIPTION D'UN NOUVEAU CANAL

D E L'O E I L.

P A R

M. F E L I X F O N T A N A

PHYSICIEN DE S. A. R. L'ARCHIDUC GRAND-DUC DE TOSCANE ET DIRECTEUR DE SON CABINET D'HISTOIRE NATURELLE.

AVEC PLUSIEURS PLANCHES.

T O M E S E C O N D.

FLORENCE M. DCC. LXXXI.

AVEC APPROBATION.

Et se trouve à Paris chez Nyon l'Aîné = A Londres chez Emsley.

a

112

battemens accoutumés, et la mort ne s'enfuit pas si tôt. Il est vrai que le sang n'est ni coagulé, ni aussi altéré dans sa couleur, que quand on a introduit le vénin de la Vipere dans les jugulaires. Mais la mort n'est pas plus tardive pour cela, et il n'est pas moins certain que le poison Américain introduit immédiatement dans le sang, tue les animaux, ainsi que le vénin de la Vipere. C'est là une vérité d'expérience, à la quelle il n'y a rien à opposer, quelque obscure qu'elle puisse être, ou quelque difficile que soit à concevoir la cause de la mort dans les cas que je viens de rapporter.

Le poison Américain introduit dans le sang tue dans l'instant. D'où il paroit encore hors de doute, que quand il est appliqué extérieurement à une partie blessée dans l'animal vivant, il peut et doit causer de grands désordres dans l'économie animale, ou donner même la mort.

Effets du Ticunas *sur les nerfs.*

La mort qui arrive à l'instant, où l'on introduit ce poison par la jugulaire dans le sang d'un animal, paroit une démonstration sans réplique, que dans ces cas toute l'action du poison s'exerce contre le sang même, et que le systeme nerveux n'est point affecté, ou altéré. Mais tout cela n'est pas encore une preuve que les nerfs ne puissent être plus ou moins affectés par ce poison, lorque la mort arrive beaucoup plus tard, et lorsqu'on applique à l'exterieur ce poison sur les parties blessées. Dans ces cas principalement on observe les convulsions, et tous les signes d'une maladie nerveuse. Le nerf peut donc très-bien être affecté par le poison, et être la principale cause de la mort de l'animal.

Il falloit donc ici recourir encore à l'expérience directe, com-

b

Fig. 4 *a* et *b*. – Frontispice et p. 112 de l'ouvrage de F. Fontana, *Traité sur le venin de la vipere, sur les poisons américains, sur le laurier-cerise...* (Florence 1781).
«Il faut s'en tenir aux faits certains, quelle que soit la manière de les expliquer. Ces faits sont que le poison Américain n'agit point contre les nerfs, et qu'il agit entièrement contre le sang» (p. 118). *«L'on ne saurait douter non plus que le poison des Ticunas n'attaque le Principe de l'irritabilité des muscles, quoique il ne touche pas à l'irritabilité du coeur»* (p. 124). (Biblioteca Apostolica Vaticana, Rome)

Tableau IV

Alcaloïdes des curares en calebasse (d'après Schmid et Karrer)

	Toxicité	
	Grenouille S.l., mg/kg	Lapin ss. cut., mg/kg
C-curarine I[1] $C_{20}H_{21}N_2^+$ . .	0,1	0,03
C-calebassine[1] $C_{20}H_{25}ON_2^+$.	0,2—0,5	—
C-toxiférine I[2] $C_{20}H_{23}ON_2^+$.	0,005—0,009	0,008—0,012
C-calebassine[3] $C_{19}H_{23}O_2N_2^+$.	—	—
C-fluorocurine[3] $C_{20}H_{23}O_2N_2$.	—	—
C-alcaloïde A[1] $C_{20}H_{23}ON_2^+$.	0,05—0,07	—
C-alcaloïde B[2] $C_{20}H_{25}ON_2^+$.	0,03—0,05	0,005—0,01
C-alcaloïde UB[3] $C_{19}H_{23}O_3N_2^+$.	—	
C-alcaloïde X[3] .	—	—

[1] P. Karrer et H. Schmid, Helv. chim. acta *29*, 1853 (1946).
[2] H. Schmid et P. Karrer, Helv. chim. acta *30*, 1162 (1947).
[3] H. Schmid et P. Karrer, Helv. chim. acta *30*, 2081 (1947).

ment connu, puisqu'il provoque en injection sous-cutanée la mort du lapin à la dose de $^1/_{100}$ de mg/kg.

Tout à fait indépendamment de Berredo Carneiro[1] à partir de deux échantillons de curare de l'Amazone, puis en traitant des écorces de *Strychnos letalis*, isolait différents constituants alcaloïdiques: la strychnoléthaline ($C_{22}H_{27}O_4N$) et la curaléthaline ($C_{25}H_{39}O_7N$) dont la toxicité est un peu inférieure seulement à celle de la *d*-tubocurarine.

Pharmacologie du curare

Action sur la transmission neuromusculaire

Bien avant que n'aient été isolés les principes actifs du curare, les propriétés pharmacologiques de la drogue retinrent l'attention des physiologistes, en raison de sa grande toxicité.

Les premières expériences réalisées sur l'animal furent celles de de La Condamine[2].

[1] P. de Berredo Carneiro, CR. Acad. Sci. Paris *206*, 1202 (1938), *208*, 382 et 1429 (1939); Bull. Soc. Chim. Biol. *21*, 282 et 1389 (1939).
[2] De la Condamine, in: Didot, Histoire générale des voyages (Paris, 1757) (cité in: A. R. McIntyre).

En 1781, Fontana ayant reconnu l'action musculaire du curare, rapporta que le poison «attaque le principe de l'irritabilité du muscle»[1] (Fig. 4).

Trente ans plus tard, Brodie[2] démontra la possibilité de réaliser par la respiration artificielle une protection efficace des animaux intoxiqués par le curare.

Ces différents travaux ouvrirent la voie aux recherches de Claude Bernard[3] dont les expériences qui furent publiées d'abord en collaboration avec Pelouze en 1850, puis réunies en 1857 dans les *Leçons sur les effets de ssubstances toxiques*, constituent un exemple classique d'analyse pharmacologique.

Les recherches de Claude Bernard[4] établissent le point de départ périphérique de l'action du poison et mettent en évidence son action élective sur la transmission neuromusculaire de l'influx.

Lorsqu'on injecte le curare à la grenouille, l'animal s'affaisse, les mouvements spontanés et la réponse aux excitations réflexes cessent de se produire, les mouvements respiratoires s'arrêtent, la grenouille paraît morte; elle n'est que paralysée. Le cœur continuant à battre, la respiration cutanée suffit à entretenir la vie de l'animal. Progressivement le poison est alors éliminé par les urines, les mouvements respiratoires volontaires reprennent et la grenouille retrouve finalement sa motivité normale.

L'action du curare est périphérique, et elle s'exerce au niveau du muscle. Si l'on dissèque le nerf sciatique d'une patte de grenouille et que l'on lie en masse le membre postérieur au-dessous du nerf, de telle sorte que la circulation soit interrompue, on observe que l'injection du curare dans le sac lymphatique cervical est rapidement suivie d'une paralysie dans les territoires normalement irrigués, tandis que, du côté opéré, l'excitation du nerf sciatique continue à provoquer la contraction du muscle gastrocnémien. Une excitation cutanée dans la portion intoxiquée du corps provoque pendant un certain temps une réaction réflexe limitée au côté opéré.

Boehm[5] a apporté aux conceptions théoriques de Claude Bernard, de Kölliker[6] et de Vulpian[7] sur le mode d'action du curare une confirmation étonnante en montrant que l'excitabilité directe du muscle subsistait encore chez la grenouille traitée par une dose de curare 20000 fois supérieure à la dose paralysante.

Une marge importante existe entre la dose paralysante et celle qui provoque la mort par collapsus cardio-vasculaire, qui témoigne de l'électivité de l'intoxication curarique.

Les chiffres donnés par Tillie[1] et qu'il a obtenus avec la curarine de Boehm montrent que chez la grenouille la dose toxique est de 32 fois la dose curarisante.

Le même auteur apporte aussi les premières données concernant les rapports entre la durée de l'activité et la dose chez le lapin soumis à la respiration artificielle.

Claude Bernard avait déjà signalé le fait, confirmé plus tard par Tillie[1] et par Rothberger[2] que les muscles diaphragmatiques sont les derniers paralysés, de sorte que l'on parvient, par l'application de doses progressivement croissantes de curare, à réaliser, par ce poison, une paralysie complète des muscles courts — oreille, nuque, phalanges —, puis des extrémités sans qu'il devienne nécessaire d'avoir recours à la respiration artificielle.

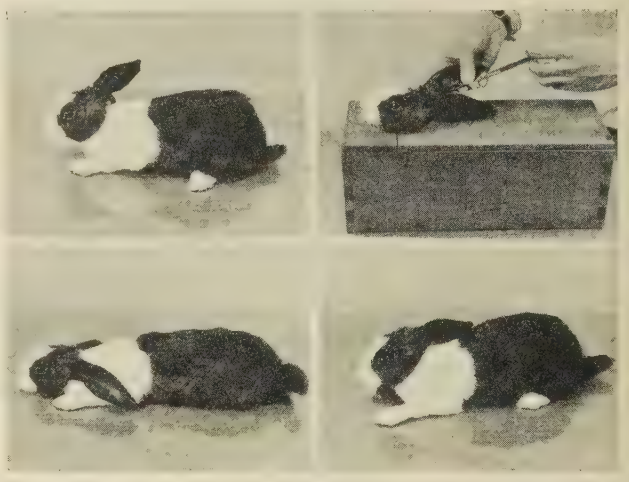


Fig. 5. – *Head-Drop Method.* Pour réaliser un dosage biologique des préparations de curares naturels, Holaday a proposé d'utiliser le changement de posture du lapin soumis à l'effet de doses minimes d'alcaloïde. La diminution du tonus des muscles de la nuque se traduit par une chute de la tête qui vient reposer sur le sol (v. p. 368).

L'effet du curare sur l'activité électrique du nerf a attiré de bonne heure l'attention des chercheurs, puisqu'elle fut déjà l'objet des investigations de Funke en 1859[3]. On réconnaît que le curare ne modifie pas la conduction nerveuse.

Au contraire, le muscle curarisé répond à l'influx nerveux par une onde électrique de longue durée, qui reste localisée à l'endroit où elle a pris naissance et qui diffère entièrement des potentiels brefs se propageant le long des fibres musculaires au cours d'une contraction normale. Suivant Coppée[4], on peut admettre que

[1] F. Fontana, Traité sur le venin de la vipère, sur les poisons américains, sur le laurier-cerise et quelques autres poisons végétaux (Florence 1781).

[2] B. C. Brodie, Philos. Trans. Roy. Soc. London *101*, 78 (1811).

[3] C. Bernard et Pelouze, CR. Acad. Sci. Paris *31*, 533 (1850).

[4] C. Bernard, Leçons sur les effets des substances toxiques (Paris 1857).

[5] R. Boehm, l. c.

[6] H. v. Kölliker, CR. Acad. Sci. Paris *43*, 791 (1856); *44*, 507 (1857); Virchows Arch. path. Anat. *10*, 3 (1856); *11*, 401 (1856).

[7] A. Vulpian, CR. et Mém. Soc. Biol. (2) *1*, 73 (1854); *3*, 81 (1856); Notice sur les travaux scientifiques de M. A. Vulpian (Paris 1866); Leçons sur l'action physiologique des substances toxiques et médicamenteuses (Paris 1881).

[1] J. Tillie, l. c.

[2] J. C. Rothberger, Arch. Ges. Physiol. *87*, 117 (1901).

[3] O. Funke, Ber. Kgl. Sächs. Ges. Wissensch. Math. Phys. Kl. 1 (1859).

[4] G. Coppée, Arch. Intern. Physiol. *53*, 327 (1943). – J. C. Eccles et W. J. O'Connor, J. Physiol. *94*, 7 P et 9 P (1938). – H. Schäfer, Arch. Ges. Physiol. *242*, 364 (1939).

l'altération qui conditionne le bloc de la transmission neuromusculaire et qui se traduit par une dépression de la réponse électrique à la salve nerveuse, est localisée à la sole motrice.

A la suite de Claude Bernard, le problème de l'action physiologique du curare s'est pendant de longues années trouvé lié à la question du mécanisme de la transmission neuromusculaire de l'influx.

Des expériences de Claude Bernard, qui paraissent montrer que le curare abolit l'excitabilité des muscles squelettiques par son nerf tout en respectant apparemment l'excitabilité et la contractilité propre de l'un et de l'autre, furent généralement interprétées à l'époque comme une preuve de ce que le curare agit à la jonction du nerf et du muscle, en y altérant une matière organisée toute spéciale établissant la communication entre ces deux sortes d'éléments anatomiques[1].

Les extrémités nerveuses intramusculaires, puis, lorsque la structure de la plaque motrice eut été révélée, les terminaisons nerveuses hypolemnales furent regardées comme le lien de l'action du poison.

Kühne[2], un élève de Claude Bernard, pensa trouver une démonstration de l'action des curares constatant l'altération des «plaques terminales» des muscles de lézard provoquées par le curare; ses observations ne purent être confirmées par les auteurs qui se placèrent dans des conditions plus physiologiques.

C'est à Langley[3] qu'on doit la première suggestion formelle de l'action essentiellement musculaire du curare, encore que localisée à la zone de jonction myoneurale. Ses observations sur les muscles normaux ou énervés des batraciens et des oiseaux, en démontrant la sensibilité particulière de cette région myoneurale aux alcaloïdes contracturants (nicotine, ésérine) et au curare, leur antagoniste, l'amenèrent à supposer l'existence dans la fibre squelettique des Vertébrés d'une «substance réceptive» dépendant trophiquement du muscle. L'homologation fut généralement admise entre la substance réceptive de Langley et la substance altérée électivement par le curare dont, par des voies tout à fait différentes, Keith-Lucas[4] avait été amené à soupçonner l'existence.

A la notion bernardienne de l'intégrité fonctionnelle du muscle intoxiqué par le curare, Rosenthal[5] en 1857 a apporté un correctif en montrant que, s'il était vrai que le muscle curarisé conservait son excitabilité, il était nécessaire cependant, pour obtenir une réponse comparable, de lui appliquer un courant d'une intensité très supérieure à celle qui se montrait active sur le muscle normal.

Von Brücke (1867–68[1]) mit en évidence une différence plus marquée encore entre les muscles normaux et curarisés; il constate que, pour des courants brefs l'intensité de l'excitation qui devait être appliquée était 7 à 18 fois plus importante pour le muscle curarisé que pour le muscle normal; par contre la réponse était dans les deux cas identique lorsqu'il mettait en œuvre des excitations prolongées.

A la suite de ses recherches établissant la nécessité d'une adaptation de qualité de tout stimulus électrique à la vitesse d'excitabilité (définie par la chronaxie) du tissu nerveux ou musculaire excité, Lapicque[2] a admis en 1903 l'action essentiellement musculaire du curare dont il a montré qu'il modifiait d'autant plus l'excitabilité des fibres musculaires qu'elles possédaient une plus grande rapidité.

Les conclusions de Lapicque ont été reconnues exactes lorsque le muscle est fortement intoxiqué; on leur objecte que les modifications de chronaxie qu'elles prévoient sont inappréciables aux doses d'alcaloïde juste suffisantes pour déterminer l'abolition de l'excitabilité indirecte[3] ou, au contraire, qu'à un hétérochronisme prononcé, il peut correspondre une paralysie de la grenouille que n'accompagne pas nécessairement une disparition de l'excitabilité électrique indirecte[4].

Il a été également constaté que le sens des variations chronaxiques pouvait différer suivant l'origine des curares examinés[5]. Lapicque admet l'action de certains échantillons sur les centres[6] (Fig. 6).

En rapport avec certaines critiques qui ont été opposées à la loi de l'isochronisme, Lapicque[7], lui, a apporté un correctif en indiquant qu'il pouvait être nécessaire d'introduire en seconde approximation la notion de rhéobase à côté de celle de la chronaxie.

Monnier[8] a d'autre part insisté sur le fait que, dans le cadre même d'une interprétation de l'excitation du muscle par le nerf, il n'y avait pas de symétrie dans la transmission d'une cellule à l'autre et que l'hétérochronisme ne constitue une condition nécessaire et suffisante du bloc neuromusculaire que dans le cas où la chronaxie musculaire était plus élevée que la chronaxie nerveuse.

[1] A. Vulpian, Arch. Physiol. Norm. et Path. *3*, 171 (1870).
[2] W. Kühne, Z. F. Biol. *5*, 91 (1887).
[3] J. N. Langley, Proc. Roy. Soc. B. London *78*, 170 (1906); J. Physiol. *36*, 347 (1907); *47*, 159 (1913); *48*, 73 (1914).
[4] K. Lucas, J. Physiol. *36*, 113 (1907). – R. Boehm, Arch. exp. Path. *63*, 177 (1910).
[5] L. Rosenthal, Moleschott's Unters. z. Naturl. Mensch. Thiere, *3*, 185 (1857).

[1] E. von Brücke, Sitzungsber. K. Akad. Wissensch. Wien, Math. Naturw. Kl. *58*, 11 (1868).
[2] L. Lapicque, CR. Soc. Biol. Paris *65*, 733 (1908). – L. Lapicque et M. Lapicque, CR. Soc. Biol. Paris *72*, 283 (1912); *74*, 1012 (1913). – L. Lapicque, L'excitabilité en fonction du temps (Paris, Presses universitaires de France, 1926).
[3] J. Guglielmetti et G. Pacella, Pressa Medica Argentina *7*, 220 (1921); (in: F. Bremer, Arch. Int. Pharmacod. *38*, 300 (1930). – C. F. Watts, J. Physiol. *59*, 143 (1924). – W. A. H. Rushton, J. Physiol. *77*, 337 (1933); Biol. Rev. *10*, 1 (1935).
[4] P. de Berredo Carneiro, Ann. Inst. Pasteur *63*, 93 (1939).
[5] J. Fegler, CR. Soc. Biol. Paris *134*, 193 (1940).
[6] L. Lapicque, CR. Soc. Biol. Paris *133*, 224 (1940); *135*, 244, 330, 645 (1941); *136*, 497 (1942); Bull. Acad. Med. (5) *130*, 438 (1946).
[7] L. Lapicque, J. Physiol. *81*, 113 (1934).
[8] A. M. Monnier, Arch. intern. Physiol. *37*, 337 (1933) Essais d'interprétation physique de l'excitation électrique des tissus (Paris 1934).

Appartenance du curare au groupe des poisons cholinergiques

Si la théorie électrochimique de la transmission neuromusculaire a été la première en date, il est également apparu de bonne heure qu'elle ne rendait pas compte à elle seule des réactions pharmacodynamiques propres aux phénomènes de la contraction musculaire.

Un ensemble de faits ont montré que parallèlement à une transmission électrique par échelons successifs, il intervenait diverses réactions humorales, en partie cholinergiques. Celles-ci peuvent actuellement être interprétées comme la conséquence d'une interaction sur le rôle de laquelle nous ne sommes qu'incomplètement éclairés, entre les ions de potassium et l'acétylcholine.

Feldberg[1], Reginster[2] et Coppée[3] ont proposé différents schémas dans lesquels la libération de l'acétylcholine précéderait ou suivrait la mise en liberté des ions K^+. On a en particulier envisagé l'éventualité de plusieurs transmissions électriques successives dont la dernière seulement — la transmission de l'influx nerveux de la sole motrice à la fibre musculaire — verrait l'intervention de l'acétylcholine.

Le rôle humoral de l'acétylcholine dans la transmission neuromusculaire au niveau de la fibre striée a été mis en lumière principalement par Dale[1] et son école qui indiquèrent la possibilité d'étendre aux muscles volontaires la conception des médiateurs chimiques de Loewi, jusqu'alors cantonnée au seul domaine des viscères innervés par le système nerveux autonome.

Sans entrer plus avant dans les controverses qui ont opposé les représentants des deux théories électriques et chimiques de la transmission neuromusculaire, on

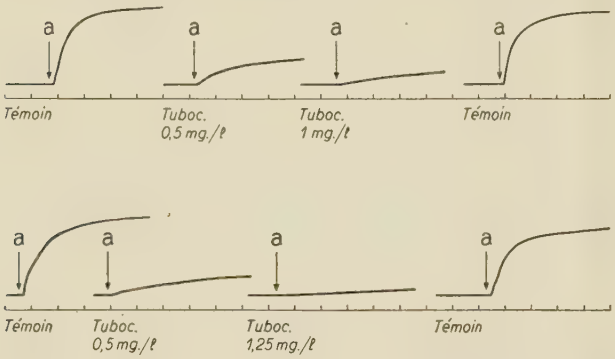


Fig. 6. – La *d*-tubocurarine se montre comme antagoniste extrêmement actif de la contracture que provoque l'acétylcholine sur le muscle strié droit abdominal de grenouille.
Préparation du muscle isolé. Effet de l'acétylcholine (*a*, 0,5 mg/l) sur le muscle normal témoin et sur le même muscle préalablement traité par la *d*-tubocurarine.

notera que les arguments qui plaident en faveur d'un facteur cholinergique sont en particulier:

1° L'action propre manifestée par l'acétylcholine sur la fibre striée.

2° La libération dans le muscle d'une substance possédant les propriétés chimiques et biologiques de l'acétylcholine, au moment de la stimulation du tronc nerveux.

3° La présence de cholinestérase dans la région des jonctions myoneurales.

4° La potentialisation par l'ésérine de la contraction provoquée par la stimulation indirecte du muscle.

L'étude du curare a elle aussi apporté de précieux arguments en faveur de l'hypothèse de la nature cholinergique de la transmission neuromusculaire. Il est apparu que le curare pouvait être considéré comme exerçant vis-à-vis de l'acétylcholine et sur le muscle volontaire un antagonisme analogue à celui que l'atropine manifeste au niveau des muscles lisses.

Les premières observations de ce fait remontent aux observations de Riesser[1] qui, en 1921, constata que le curare s'opposait efficacement à la contraction par l'acétylcholine du muscle strié de la grenouille; cette observation a été étendue à la contraction du muscle énervé ou normal du chat, par Brown, Feldberg, Dale et Coppée.

A titre d'exemple, on indiquera qu'un muscle droit abdominal de grenouille se contracte lorsqu'on ajoute au liquide qui le baigne une dose d'acétylcholine équivalente à 0,2 ou 3 mg par litre, et que des concentrations analogues, 0,25 ou 0,5 mg par litre, de tubocurarine s'opposent à cet effet.

D'une manière générale, cette réaction compétitive apparaît à la lumière des travaux actuels comme parallèle à l'inhibition de la transmission neuromusculaire. Elle permet de donner à l'action des poisons curarisants une définition nouvelle, qui, reposant sur un antagonisme pharmacodynamique bien établi, aura le mérite de posséder également une valeur explicative.

Nous allons montrer maintenant que l'appartenance des curares au groupe des substances cholinergiques permet d'interpréter un ensemble de propriétés pharmacodynamiques dont les rapports n'apparaissent pas au premier abord avec les effets de la drogue sur la musculature striée.

Nous citerons ici la paralysie synaptique que les curares exercent au niveau des synapses ganglionnaires — c'est l'effet dit «nicotinique» des curares — et l'action décurarisante de l'ésérine.

Effet nicotinique du curare. A la suite de l'injection de curare et concurremment à la paralysie de la synapse neuromusculaire, il apparaît un effet paralysant nicotinique sur la transmission synaptique au niveau des ganglions végétatifs.

[1] W. Feldberg, Ann. Bull. Soc. Roy. Sci. Med. et Nat. Belgique (1935).

[2] A. Reginster, Arch. Intern. Physiol. *47*, 71 (1938).

[3] G. Coppée, l. c.

[4] H. H. Dale, Brit. Med. J. *1934*, 12. – H. H. Dale, W. Feldberg et M. Vogt, J. Physiol. *86*, 353 (1936). – G. L. Brown; H. H. Dale et W. Feldberg, J. Physiol. *87*, 394 (1936). – J. H. Gaddum, Gefäßerweiternde Stoffe der Gewebe (Leipzig 1936). – G. L. Brown, Physiol. Rev. *17*, 485 (1937).

[1] O. Riesser et S. M. Neuschlosz, Arch. exp. Path. *91*, 342 (1921).

Chez le chat et le chien et à un degré beaucoup moins marqué chez le lapin, la paralysie ganglionnaire du type nicotinique représente, en dehors de l'effet qu'ils exercent sur la fonction de relation, l'activité la plus constante des alcaloïdes de ce groupe.

La disparition d'effets cardiomodérateurs de l'excitation du bout périphérique du vague, observée déjà par Claude Bernard, succède généralement à la paralysie neuromusculaire, elle est généralement moins durable. Avec la curarine de Boehm, l'ordre de grandeur des doses actives sur l'excitabilité vagale varie entre 0,001 g/kg et 0,005 g/kg (lapin). A doses plus élevées (0,010–0,40), le splanchnique est également paralysé; l'excitation du bout central du nerf sciatique ni l'asphyxie ne provoquent plus d'hypertension à ce stade[1].

La paralysie vagale a été observée récemment par Mauntner et Luisada et par les auteurs qui ont étudié la *d*-tubocurarine[2]; elle a été à nouveau analysée par Luco et ses collaborateurs[3].

L'injection intraveineuse supprime la réponse pupillaire à la stimulation des fibres parasympathiques préganglionnaires et supprime également la contraction de la membrane nictitante consécutive à l'excitation des fibres sympathiques préganglionnaires. Cet effet se constate pour des doses égales ou légèrement supérieures seulement à celles qui abolissent les mouvements respiratoires. Au cours des mêmes expériences la réaction de la musculature irienne à la stimulation des fibres post-ganglionnaires n'est pas modifiée; on n'a jamais pu observer d'effet périphérique sympatholytique, et il faut une dose de curare 3 ou 4 fois plus élevée pour qu'apparaissent sur la pupille les manifestations d'une faible activité atropinique.

Antagonistes de l'intoxication du curare. L'acétylcholine étant, à l'intérieur de l'organisme, rapidement hydrolysée par la cholinestérase tissulaire, on a eu fréquemment recours aux inhibiteurs de la cholinestérase et en particulier à l'ésérine, pour caractériser les mécanisme d'ordre cholinergiques.

On a de bonne heure reconnu que l'ésérine et les poisons anticholinestérasiques à quelque série qu'ils appartiennent en même temps qu'ils sensibilisaient la réponse des muscles volontaires à l'acétylcholine, augmentaient précisément l'énergie de la réaction mécanique du muscle à l'excitation indirecte par l'intermédiaire du tronc nerveux.

L'ésérine et les dérivés ésériniques représentent, chez les Mammifères, les antagonistes les plus efficaces de l'intoxication curarique. Le phénomène découvert par Pál[1] en 1900 a été analysé avec grand soin l'année suivante par Rothberger qui a constaté qu'il s'agit d'un antagonisme vrai et réciproque, s'exerçant sur la transmission neuromusculaire, le curare se montrant susceptible de protéger l'animal contre les effets exercés par l'ésérine au niveau des muscles striés.

L'animal — chat, lapin ou chien — paralysé par le curare peut retrouver facilement toute sa motilité à la suite de l'injection d'ésérine.

Les doses utiles d'ésérine sont, chez le chat, de 0,0005–0,001 g/kg environ.

Koppanyi et Vivino[2] ont récemment apporté des données quantitatives sur la protection apportée par l'ésérine et par la prostigmine au cours de l'intoxication du lapin par la *d*-tubocurarine.

Tableau V

Action protectrice de l'ésérine et de la prostigmine dans l'intoxication du curare 1

Intocostrine i. v. (unités)	Ésérine i. v. mg/kg	Prostigmine i. v. mg/kg	
1,5	—	—	mort (10 minutes)
2	—	—	mort (5 minutes)
1,5	0,1	—	aucune curarisation, survie
2	0,1	—	mort (15 minutes)
1,5	—	0,05	aucune curarisation, survie
2	—	0,05	mort (15 minutes)

L'antagonisme entre curare et ésérine apparaît nettement sur la préparation neuromusculaire de la grenouille[3] et du chat[4].

Là encore, l'antagonisme est réciproque, puisque les anomalies de la contraction provoquée par l'ésérine peuvent être corrigées par le curare. Eccles[5] et Coppeé[6] ont examiné l'action de l'ésérine sur la forme du potentiel déformé par le curare.

La prostigmine[7], la myotine[8] et d'autres uréthanes exercent des effets décurarisants qui paraissent grossièrement parallèles aux propriétés anticholinestérasiques de la molécule[9]; il en est de même du diisopropylfluorophosphate[10].

[1] J. Tillie, l. c.

[2] H. Mauntner et A. Luisada, J. Pharmacol. *72*, 386 (1941). – E. G. Gross et S. E. Cullen, Anesthesiology *6*, 231 (1945). – C. Heymans, Exper. *2*, 453 (1946); Bull. Acad. Roy. Med. Belgique (6) *11*, 286 (1946).

[3] J. V. Luco et J. Mesa, Ciencia *2*, 298 (1941). – J. V. Luco et M. Altomirano, Am. J. Physiol. *139*, 520 (1943).

[1] J. Pál, Zbl. Physiol. *14*, 255 (1900). – J. C. Rothberger, Arch. Ges. Physiol. *87*, 117 (1901). – C. W. Edmunds et G. B. Roth, Am. J. Physiol. *23*, 28 (1908). – J. N. Langley, J. Physiol. *49*, 410 (1915).

[2] T. Koppanyi et A. C. Vivino, Science *100*, 474 (1944). – H. F. Chase, J. L. Schmidt et B. K. Bhattacharya, J. Pharmacol. *91*, 236 (1947).

[3] S. L. Cowan, J. Physiol. *93*, 215 (1938).

[4] G. Briscoe, J. Physiol. *93*, 194 (1938). – E. Gross et S. Cullen, J. Pharmacol. *78*, 358 (1943).

[5] J. C. Eccles et W. J. O'Connor, l. c.

[6] G. Coppée, l. c.

[7] J. A. Aeschlimann et M. Reinert, J. Pharmacol. *43*, 413 (1931).

[8] D. Jacobsohn et G. Kahlson, Skand. Arch. Physiol. *79*, 27 (1938).

[9] A. C. White et E. Stedman, J. Pharmacol. *41*, 259 (1931). – H. Blaschko, E. Bulbring et T. C. Chou, XVII Intern. Physiol. Congr. Abst. Communic. 319 (Oxford, 1947).

[10] H. F. Chase, J. L. Schmidt et B. K. Bhattacharya, J. Pharmacol. *91*, 236 (1947).

Sans être des antagonistes de la cholinestérase, quelques autres substances manifestent encore un effet antagoniste de celui du curare.

Rothberger, dans son premier mémoire de 1902, avait mentionné l'action des phénols[1]; de la guanidine et de la vératrine. Wilson et Wright[2] ont clairement mis en évidence l'activité décurarisante des ions K^+ et ont obtenu d'excellents résultats en associant la prostigmine au chlorure de potassium.

L'action décurarisante de l'ésérine n'est pas limité à la paralysie provoquée par les seuls constituants du curare, elle constitue un phénomène assez général et se manifeste en particulier vis-à-vis de l'intoxication par l'érythroïdine, la déhydroérythroïdine, l'iodoéthylate de quinine et les curarisants de synthèse, dérivés de la quinoléine, de l'aminophénol et de la choline.

A ce titre, elle correspond, comme l'action nicotinique et comme l'antagonisme vis-à-vis de l'acétylcholine lui-même, à une propriété fondamentale des poisons du groupe.

Intégrité des centres au cours de la curarisation

Suivant les données classiques, l'action du curare est périphérique et ne s'exerce pas sur les centres, et en particulier pas sur l'arc sensible.

«Le curare», écrit Claude Bernard[3], «n'a que l'apparence d'être un agent anesthésique, car l'animal sent, mais il ne peut le manifester».

Bien qu'elle repose sur des données expérimentales certaines — on se rappelle l'expérience de la grenouille curarisée dont l'une des pattes était liée sans que le sciatique ait été lésé, en sorte qu'il devint possible d'observer, répondant à une excitation cutanée de la portion intoxiquée du corps, une réaction réflexe limitée au côté opéré — l'affirmation fut mise en doute par ses contemporains déjà, dans des discussions dont on trouvera l'écho dans les mémoires de von Bezold, de Tillie et de Boehm.

Les observations de Tillie qui, en particulier chez le lapin, constata la présence chez l'animal curarisé d'oscillations tensionnelles, dues aux variations vasomotrices réflexes et que corrigeaient la narcose ou la section de la moelle, permirent dans une certaine mesure d'étendre aux mammifères les observations réalisées sur la grenouille.

Etant donné l'impureté des préparations utilisées par tous les anciens auteurs, il est sans doute sans grand intérêt de reprendre l'ensemble des observations concernant les effets convulsionnants ou au contraire anesthésiques du produit. Les expériences les plus concluantes concernent l'action stimulante des alcaloïdes appliqués directement sur les centres nerveux. Martin-Magron et Buisson[1], Tillie et Santesson[2] ont observé dans ces conditions les convulsions strychniques de la grenouille, et l'effet des injections intraspinales et intracisternales a été observé chez les Mammifères par McGuigan et v. Euler[3]. Chez le chat, on observe d'abord une hypertension et une accélération de la respiration; après de fortes doses seulement, une paralysie respiratoire. Comme chez la grenouille, l'augmentation de l'excitabilité centrale revêt un aspect analogue à celui qui suit l'injection de strychnine.

Quoique les expériences rapportées sur l'intégrité des centres soient encore fragmentaires, les résultats des essais réalisés depuis quelques années sur les propriétés de la *d*-tubocurarine pure paraissent cependant justifier pleinement les vues de Claude Bernard.

Il ne semble pas qu'il faille particulièrement retenir les rares observations[4] qui relèvent une inhibition du centre respiratoire par le curare, car elles se trouvent en contradiction avec les résultats obtenus par la majorité des auteurs.

Par une expérience élégante, qui consiste à opérer sur un animal dont on aura partiellement isolé un lambeau de diaphragme avant l'administration du toxique, Chase[5] a montré la persistance de la fonction des centres dans un animal par ailleurs entièrement curarisé. On peut encore enregistrer les influx nerveux dans le nerf phrénique de l'animal traité par le poison.

Pick et Unna[6] ont observé que le chlorure de *d*-tubocurarine aux doses où il provoque une paralysie réversible de la grenouille (3 mg/kg) n'exerce aucune action sur l'électro-encéphalogramme; l'effet central n'apparaît qu'à de doses supérieures et d'une façon tout à fait indépendante de l'action périphérique. La question a été récemment reprise par Everett[7] qui, sur la grenouille, le chat, le lapin et le rat a observé l'existence de tracés normaux sur des animaux traités par des doses 5 à 6 fois supérieures à la dose paralysante dans tous les cas où l'on prenait soin de prévenir l'anoxie.

Les anamnèses des expériences réalisées en clinique apportent généralement la preuve que la tubocurarine administrée à une dose où elle paralyse déjà les mouvements respiratoires, ne diminue pas la conscience du malade[8].

Une excitation douloureuse chez le lapin ou le chien curarisé amène les mêmes réactions vasomotrices que chez l'animal éveillé.

[1] J. C. Rothberger, l. c. – G. Coppée, l. c.

[2] A. T. Wilson et S. Wright, Quart. J. exp. Physiol. *26*, 127 (1937).

[3] C. Bernard, Leçons sur les effets des substances toxiques, p. 333 (Paris 1857).

[1] Martin-Magron et Buisson, J. Physiol. de l'homme et des animaux *2*, 473 (1859).

[2] C. G. Santesson, Arch. Ges. Physiol. *40*, 266 (1920).

[3] H. A. McGuigan, J. Pharmacol. *8*, 471 (1916). – U. S. v. Euler et H. Wahlund, Acta physiol. Scand. *2*, 327 (1941).

[4] J. Fegler, J. Physiol. *100*, 417 (1942).

[5] H. F. Chase, A. J. Lehman et E. E. Rickards, J. Pharmacol. *82*, 266 (1944).

[6] E. P. Pick et K. Unna, J. Pharmacol. *83*, 59 (1945).

[7] G. M. Everett, Federation Proceed. *6*, 101 (1947).

[8] F. Prescott, G. Orgàne et St. Rowbotham Lancet *251*, 80 (1946).

Les actions secondaires

En dehors de l'action qu'ils exercent sur la transmission neuromusculaire et à côté des effets nicotiniques qui apparaissent étroitement liés à l'effet qu'ils exercent sur la plaque motrice, les poisons curarisants provoquent un certain nombre d'effets que l'on appellera secondaires, puisqu'ils varient selon la substance envisagée. Ce sont:

1° la dépression cardiovasculaire,

2° la contraction des muscles lisses et en particulier des fibres bronchiques,

3° l'activité anticholinestérasique,

4° l'action histaminogène.

1° les curares sont généralement hypotenseurs[1], mais la chute tensionnelle est passagère et sans rapport avec la paralysie musculaire. Les observations récentes sur la *d*-tubocurarine ont permis de confirmer sur ce point les résultats des auteurs classiques[2-4].

L'hypotension a été attribuée à une paralysie des vasomoteurs[4] et des ganglions végétatifs.

Elle s'accompagne généralement d'une phase assez brève de la cardio-accélération. L'électrocardiogramme n'est pas modifié.

Les résultats sont assez inconstants en ce qui concerne l'importance de l'hypotension consécutive à l'injection des doses élevées de curare; ils paraissent différer suivant les préparations utilisées et sont loin d'être réguliers au cours de différentes expériences conduites dans les mêmes conditions.

D'une manière générale, le chien est l'espèce la plus susceptible de répondre à l'injection de curare par un choc hypotenseur. Heymans[3] et Gross et Cullen[4] ont décrit des chutes tensionnelles importantes chez des animaux totalement curarisés.

2° La tubocurarine ne modifie pas le tonus de l'intestin isolé du lapin, si ce n'est dans le sens d'une dépression qui survient à très fortes doses[4], et ce n'est également qu'à forte concentration qu'il manifeste un certain antagonisme vis-à-vis de l'acétylcholine.

Si l'on juge en particulier par les résultats d'Ikeda[6], certaines préparations incomplètement purifiées de curare provoqueraient au contraire une hausse de tonus; il est possible d'établir une relation entre ce fait et l'activité anticholinestérasique qui a parfois été signalée.

In vivo, la tubocurarine provoque également une certaine chute du tonus intestinal, en particulier aux doses hypotensives. Ni Langley ni Tillie n'ont observé l'inhibition des effets cardiomodérateurs de l'excitation de l'extrémité périphérique du nerf vague.

La musculature bronchique représente le groupe des muscles lisses sur lequel l'action des curares a été le plus fréquemment constatée.

L'action, qui a été généralement attribuée à une impureté des préparations, — son importance varie beaucoup suivant les échantillons considérés — est importante, car elle est susceptible de provoquer des accidents asphyxiques, et qu'elle s'oppose à l'effet thérapeutique de la respiration artificielle[1]. Il semble qu'on puisse la mettre en rapport soit avec l'action anticholinestérasique des produits, soit avec la libération d'histamine secondaire à l'injection des alcaloïdes.

West[1] en particulier a insisté sur les différences qualitatives dans l'activité présentée par les différents échantillons, certains d'entre eux possédant des propriétés convulsionnantes, broncho-constrictives ou anti-contracturantes que d'autres ne manifestent pas.

3° Le blocage de la cholinestérase par les curares a été observée aussi bien *in vivo* qu'*in vitro*, chez l'animal et chez l'homme[2].

Les différents constituants exercent des effets inégaux, les préparations impures se montrant particulièrement actives. L'effet n'est généralement pas assez marqué pour provoquer des manifestations cholinergiques, telles qu'une hypotension ou une bradycardie. Il semble qu'il s'agisse d'une propriété très générale des dérivés quinoléiniques à fonctions quaternaires.

L'action ésérinique qui est particulièrement marquée dans certains échantillons de curares, peut être considérée comme un effet accessoire dont il ne semble pas que l'on puisse tirer parti contre la conception de l'antagonisme compétitif acétylcholine-curare.

Les deux effets curarisants et anticholinestérasiques varient indépendamment dans les différents termes étudiés de la série des curares de synthèse.

4° Alam et Anrep[3] ont signalé une libération d'histamine par le curare à partir des muscles striés, et le fait a récemment été confirmé et étendu par Schild et Gregory. Il serait susceptible d'expliquer certains effets secondaires consécutifs à l'injection de l'alcaloïde.

Poisons curarisants

Ainsi définie à la suite des recherches de Claude Bernard, de Vulpian et de Kölliker l'appellation de «poisons curarisants» a été attribuée à un grand nombre de substances qui, à l'instar du curare lui-

[1] L. Couty et F. de Lacerda CR. Acad. Sci. Paris *89*, 582 (1879); *95*, 934 (1882). – J. Tillie, l. c.

[2] M. A. Perlstein et A. Weinglass, Am. J. Dis. Child. *67*, 360 (1944).

[3] C. Heymans, l. c.

[4] E. G. Gross et S. C. Cullen, Anesthesiology *6*, 231 (1945).

[5] T. Sollmann et J. D. Pilcher, Am. J. Physiol. *26*, 233 (1940).

[6] Y. Ikeda, J. Physiol. *50*, 217 (1916).

[1] R. West, Proc. Roy. Soc. Med. *28*, 565 (1935).

[2] J. Fegler et K. Kowarzyk, CR. Soc. Biol. Paris *127*, 1147 (1938). – R. Ammon, Zbl. Inn. Med. *63*, 114 (1942). – M. M. Harris et R. S. Harris, Proc. Soc. Biol. exp. Med. *46*, 619, 623 (1941); *56*, 223 (1944). – A. R. McIntyre et R. E. King, Science *97*, 69 (1943).

[3] M. Alam, G. V. Anrep, G. S. Barsoum, M. Talaat et E. Wieninger, J. Physiol. *95*, 148 (1939). – H. O. Schild et R. A. Gregory, XVII Intern. Physiol. Congr. Abst. Communic. 288 (Oxford, 1947). – D. Grob, J. L. Lilienthal et A. M. Harvey Bull. Johns Hopkins Hosp. *80*, 299 (1947).

même, abolissent l'action des nerfs moteurs sur les muscles volontaires.

Ayant usé comme animal d'expérience la grenouille, qui offre une sensibilité particulière vis-à-vis des poisons de ce type, et les préparations neuromusculaires comme méthode d'investigation, les physiologistes en sont venus à classer dans le groupe un nombre important de poisons qui n'offrent entre eux que fort peu de rapports.

Il suffit à cet égard de rappeler que, se basant sur les seuls résultats des expériences réalisées sur la préparation neuromusculaire de la grenouille, Santesson[1] groupait sous la même appellation de poisons curarisants:

1° certaines bases tertiaire simples, telles que la pyridine et la quinoléine;

2° les bases à fonction ammonium quaternaire;

3° des alcaloïdes aussi divers que ne le sont l'aconitine, la delphinine, la muscarine et la vératrine.

A l'heure actuelle — et il est certain que l'introduction des curares en thérapeutique ne fera que renforcer ce point de vue — le groupe des substances dont les propriétés peuvent être comparées à celle des curares apparaît comme beaucoup plus restreint.

Comme nous l'avons indiqué précédemment, on le limitera aux seules substances dont l'effet sur la transmission neuromusculaire est lié à l'antagonisme qu'elles exercent vis-à-vis de l'acétylcholine.

A ce caractère positif de l'activité de la molécule s'en ajoute un autre tout aussi important: c'est celui que les pharmacologistes ont coutume de désigner sous le nom de spécificité de l'action. Autant que l'activité curarisante propre qu'ils manifestent, l'absence de réactions secondaires importantes — centrales, en particulier, ou cardiovasculaires — servira à caractériser les membres du groupe des «substances curarisantes». Si l'on considère plus particulièrement les effets qu'elles exercent sur les Mammifères — et non pas seulement sur la grenouille — on verra que très peu de poisons seulement provoquent une intoxication dont ce tableau est superposable à celui de l'intoxication curarique. Les substances connues appartiennent à des séries chimiques très différentes.

Techniques de mesure de l'action curarisante

Depuis Claude Bernard, on a fréquemment utilisé la grenouille pour l'étude pharmacologique du curare.

Le tableau de l'intoxication est très caractéristique et cette espèce dans laquelle la respiration cutanée peut suppléer en grande partie la respiration pulmonaire, présente l'avantage de permettre avec une grande simplicité l'étude des réactions de l'animal même dans les stades avancés de la paralysie musculaire.

En dehors de l'organisme, la préparation neuromusculaire de grenouille sur laquelle il est aisé de mesurer parallèlement l'excitabilité du nerf et du muscle, a été très fréquemment utilisée pour mesurer l'action curarisante (Santesson, Boehm).

A côté de la simple disparition de l'excitabilité indirecte, il est encore possible de mesurer la modification des constantes — et en particulier des constantes de temps — des courants qui doivent être appliqués directement au muscle. Lapicque a appliqué à l'étude de plusieurs produits sa méthode de la chronaxie, et il a pu conclure que parmi les agents susceptibles de provoquer un bloc neuro musculaire il en est dont les effets s'exercent par de mécanismes fort différents de celui du curare.

Différentes préparations, et spécialement le muscle droit abdominal, se prêtent bien à l'étude de l'antagonisme exercé par le curare vis-à-vis des poisons contracturants, et en particulier de l'acétylcholine et de la nicotine (Langley, Riesser).

Malgré leur simplicité, et bien qu'ils soient les plus classiques, les essais sur la grenouille ne sauraient cependant permettre de caractériser à eux seuls l'appartenance d'un dérivé au groupe des poisons curarisants.

Si l'on se propose de grouper, non pas toutes les substances qui manifestent une certaine action sur la conduction neuromusculaire, mais bien les produits qui présentent avec la *d*-tubocurarine un ensemble de propriétés communes, il est bien évident que c'est en définitive sur les homéothermes que l'on réalisera le classement restreint qui s'impose.

Sur le chien, le chat ou le lapin d'expérience, on mettra en évidence d'une part les signes d'une paralysie motrice périphérique — disparition des réflexes, relaxation musculaire, inexcitabilité des nerfs phréniques et tibials par exemple — et d'autre part on poursuivra l'étude attentive des symptômes qui pourraient déceler des actions d'un autre ordre.

Holaday[1], pour l'étalonnage des *d*-tubocurarine a décrit un procédé — head-drop method — qui, sans être aucunement spécifique, permet avec une assez bonne précision de doser la relaxation musculaire consécutive et l'administration de faibles doses des alcaloïdes (Fig. 5).

Bülbring[2] a décrit une technique qui permet d'utiliser pour l'étalonnage des substances curarisantes une préparation de diaphragme isolé du rat qu'on stimule indirectement par l'intermédiaire du nerf phrénique.

Pour nous assurer du caractère électif de la curarisation obtenue, nous avons, dans les recherches que nous avons nous-mêmes poursuivies sur les dérivés de synthèse, recherché les réactions présentées par l'animal soumis à la respiration artificielle.

Tillie[3] (1890), reprenant systématiquement les es-

[1] C. G. Santesson, l. c.

[1] H. Holaday, cit. in: O. Wintersteiner et J. D. Dutcher, Science *97*, 467 (1943).

[2] E. Bülbring, Brit. J. Pharmacol. *1*, 38 (1946). – T. C. Chou, Brit. J. Pharmacol. *2*, 1 (1947).

[3] J. Tillie, l. c.

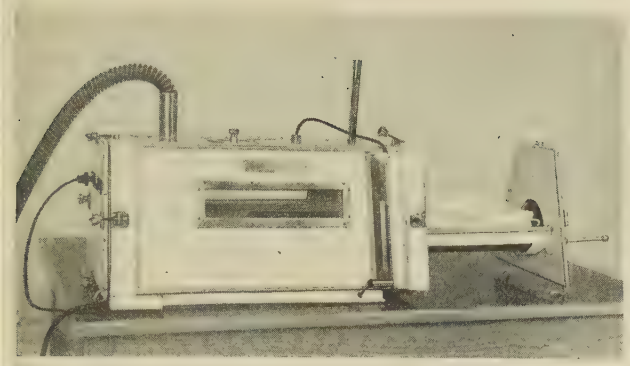


Fig. 7. – Modèle pour chien d'un «poumon d'acier» spécialement construit pour l'étude sur l'animal des troubles secondaires tardifs consécutifs à une curarisation prolongée (Ing. S. Paladino, Institut supérieur de santé, Rome).

sais de Brodie et de Watterton[1] avait déjà montré que, dans ces conditions, il était possible d'injecter au lapin une dose de curarine 25 fois supérieure à la dose normalement toxique. Avec Courvoisier[2] nous avons constaté que le même animal tolère, lorsqu'on assure une ventilation pulmonaire suffisante, 200 fois la dose normalement toxique de tubocurarine.

L'expérience, lorsqu'elle est d'une réalisation particulièrement facile, permet aisément la comparaison de différents produits. Si on la reprend en utilisant l'iodure de tétraméthylammonium, qui chez la grenouille apparaît comme un produit fort actif, mais dont l'effet sur la musculature striée évolue chez les Mammifères concurremment à des effets tensionnels et centraux importants, on s'aperçoit que la protection réalisée dans ce cas par la respiration artificielle ne dépasse pas 5 doses normalement toxiques. Le produit, parce que son action sur la synapse neuromusculaire apparaît de ce fait comme bien moins spécifique que celle des constituants actifs du curare, ne sera dès lors pas classé dans le groupe des «poisons curarisants».

L'essai permet également de s'assurer de la durée des effets des différents termes de la série; la curarisation dure environ 1 h 30 min à la suite d'une injection unique de 10 doses paralysantes de tubocurarine; elle se prolonge 6 h après l'administration de 50 doses.

Dans les mêmes conditions le chien survit à l'injection de 10 doses curarisantes de *d*-tubocurarine, et à plus de 50 fois la dose normalement toxique de certains dérivés de synthèse (tri-iodure de tri-(β-triéthylamino-éthoxy)1,2,3-benzène, 2559 F.).

Alcaloïdes des Erythrinées

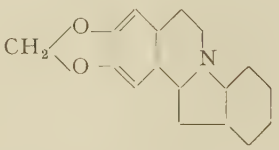
En dehors des alcaloïdes des Ménispermacées et des Loganiacées dont il a été dit qu'ils constituaient les principes actifs des poisons de flèches amazoniens, on a pu reconnaître que les Erythrinées, plantes de l'Amérique du Sud de la famille des Légumineuses, renfermaient également des constituants dont les propriétés déjà mises à profit par la pharmacopée mexicaine de l'époque précolombienne, se rattachent étroitement à celles des poisons du curare.

La nature de l'action physiologique exercée par les extraits bruts de la plante est nettement curarisante et se conserve au cours de l'absorption buccale, contrairement à ce qu'il est classique d'observer pour les constituants du curare. Ces effets ont été clairement étudiés et décrits par Ramirez et Ribera en 1935[1], puis plus tard par Lehmann[2], Cicardo[3], Unna et Greslin[4]. Parallèlement se sont poursuivies les recherches chimiques de Folkers et de ses collaborateurs, qui ont abouti à l'isolement des érythroïdines ($C_{16}H_{19}NO_3$); puis d'autres nombreux alcaloïdes[5].

Cinquante et une espèces du genre ont été soumises aux investigations et toutes ont manifesté une action assez forte; *Erythrina americana, E. glauca, E. cristagalli, E. Eggersii* présentent une concentration de principes actifs particulièrement élevée.

Au point de vue chimique, les alcaloïdes connus se repartissent en trois groupes:

1° Les alcaloïdes libres non sulfurés (érythroïdine, érythramine). Bien que leur structure chimique n'ait pas été fixée, Folkers a suggéré plusieurs formules de travail; on pourrait dans la molécule de l'érythramine qui fournit de l'indol par fusion alcaline, reconnaître la présence de 4 cycles accolés.



Tous ces alcaloïdes présentent une seule fonction basique tertiaire. Par synthèse partielle on a obtenu à partir de l'érythroïdine des dérivés di et tétrahydrogénés dont l'activité curarisante est importante; l'effet de la dihydroérythroïdine a particulièrement retenu l'attention. On remarquera que l'iodométhylate d'érythroïdine dont la base est au contraire quaternaire, est très peu actif.

2° Plus récemment de nouveaux alcaloïdes renfermant du soufre ont été isolés, l'érysothiopine et l'érysothiovine, plus curarisants pour la grenouille qu'ils ne sont toxiques pour les Mammifères.

3° Par hydrolyse, ces bases complexes donnent naissance à un troisième groupe de dérivés, érysopine et érysovine. L'érysopine provient de l'érysothiovine et il

[4] E. Watterton, Wanderings in South America (London, 1879).
[2] D. Bovet, S. Courvoisier, R. Ducrot et R. Horclois, CR. Acad. Sci. *223*, 597 (1946).

[1] E. Ramirez et R. Rivero, Ann. Inst. Biol. Mex. *6*, 301 (1935).
[2] A. J. Lehmann, J. Pharmacol. *60*, 69 (1937).
[3] V. H. Cicardo et E. Hug, Rev. Soc. Argent. Biol. *13*, 121 (1937).
[4] K. Folkers et K. Unna, J. Am. Pharm. Ass. *28*, 1019 (1939). – K. Unna, M. Kniazuk, et J. G. Greslin, J. Pharmacol. *80*, 39 (1944). – K. Unna et J. G. Greslin, J. Pharmacol. *80*, 53 (1944).
[5] K. Folkers and R. T. Major, J. Am. Chem. Soc. *59*, 1580 (1937). – K. Folkers et F. Koniuszy, J. Am. Chem. Soc. *61*, 1232 (1939); *62*, 436 (1940). – K. Folkers, F. Koniuszy et J. Shavel, J. Am. Chem. Soc. *63*, 1544 (1941).

apparaît de l'acide sulfoacétique, $COOH-CH_2-SO_3H$; on l'obtient également par l'épuisement de la plante soumise à une hydrolyse acide préalable.

Des documents réunis, par les différents auteurs, on peut conclure que l'extrait brut préparé à partir des semences et les alcaloïdes purs des érythrines et les dérivés obtenus par synthèse partielle exercent des effets du même type.

Il est d'autre part remarquable que cette activité, malgré la différence des structures moléculaires, soit très proche de l'activité reconnue aux alcaloïdes du vrai curare.

L'action porte sur la transmission neuromusculaire et l'ordre dans lequel la paralysie s'exerce sur les différents muscles est le même que celui que l'on connaît après l'action du curare; c'est la paralysie du diaphragme qui précède immédiatement la mort chez les homéothermes.

Après une dose de 1,5 mg de dihydroérythroïdine injectée par voie intraveineuse au chat, on pourra observer par exemple, dans l'espace de deux heures, une parésie musculaire presque complète, avec respiration suffisante pour prévenir l'asphyxie subsistant pendant tout ce temps grâce au maintien de l'activité du diaphragme.

Le bloc de la transmission neuromusculaire représente l'activité prédominante des alcaloïdes d'érythrine; chez la grenouille, la dose toxique est 100 fois supérieure à la dose minimum active; le chat soumis à la respiration artificielle tolère également 10 fois la dose paralysante.

Quant à l'activité propre des alcaloïdes, il a été noté par Unna que la dose active de dihydroérythroïdine pour grenouille, 10,5 mg/kg, est comparable à celle de certains constituants du curare. Les résultats de Chase indiquent cependant, en particulier chez le lapin, une activité notablement inférieure à celle de la *d*-tubocurarine.

L'érythroïdine et les alcaloïdes voisins sont hypotenseurs[1] et toxiques pour le cœur[2]; l'effet tensionnel n'est pas prévenu par l'atropine; la cholinestérase n'est pas inhibée comme par le curare[3].

En ce qui concerne l'absorption, la durée des effets et l'excrétion du produit actif, érythroïdine et curare se comportent assez différemment.

On a signalé déjà la résorption rapide des constituants des érythrines, lorsqu'ils sont administrés par voie buccale; l'activité est généralement de courte durée; le produit détruit par l'organisme n'apparaît pas dans l'urine sous une forme physiologiquement active.

Au point de vue de la physiologie neuromusculaire, il est particulièrement intéressant de souligner l'appartenance des alcaloïdes du groupe des *Erythrina* au groupe des substances cholinergiques[1]. L'injection des extraits actifs d'érythrine déprime la réponse à l'acétylcholine du muscle strié, préalablement énervé; elle réalise une paralysie nicotinique des ganglions végétatifs; on aperçoit au niveau de la pupille une nette action atropinique. Enfin, lorsqu'on examine l'effet des extraits sur la sécrétion salivaire, il apparaît qu'une hypersécrétion intense[1] peut précéder une paralysie transitoire[2].

Dérivés des alcaloïdes à fonction ammonium quaternaire

Il est assez étrange de constater que ce sont de très anciens travaux qui ont signalé l'existence de dérivés possédant des propriétés curarisantes assez marquées pour mériter d'être introduits en thérapeutique.

Si l'on avait ainsi ouvert la voie aux problèmes de remplacement du curare, on était cependant encore très éloignés de sa solution.

En 1869, Crum, Brown et Fraser[3] terminant l'étude des propriétés physiologiques des dérivés quaternaires d'alcaloïdes, soulignaient les propriétés curarisantes de trois d'entre eux: le sulfate de méthylstrychnine, le sulfate de méthylbrucine et le sulfate de méthylthébaïne.

L'étude des dérivés quaternaires de la strychnine, bien que souvent reprise[4], n'a donné que des résultats très décevants. Il semble bien que des considérations d'ordre théorique sur la parenté botanique des espèces d'où sont issues la strychnine et le curare aient été à l'origine des nombreuses recherches réalisées dans ce domaine.

Parmi les nombreux autres dérivés quaternaires d'alcaloïdes qui ont fait l'objet d'études à ce point de vue, il faut mentionner et retenir tout spécialement l'iodométhylate de spartéine et les dérivés quaternaires de la quinine.

Sévin[5] a établi que l'iodométhylate de spartéine possède une action curarisante plus intense que celle du sulfate de spartéine dont il possède par ailleurs les propriétés pharmacologiques caractéristiques.

Chase et ses collaborateurs[6] ont observé dans les dérivés de la quinine que tous les dérivés quaternaires étudiés par eux manifestaient une activité curarisante dont ne témoigne pas la quinine elle-même. Le chloroéthylate, le chloropropylate et le bromoamylate de quinine sont particulièrement actifs.

[1] H. F. Chase, A. J. Lehman et E. E. Rickards, J. Pharmacol. *82*, 266 (1944).

[2] J. M. Williams, Ohio State Med. J. *37*, 849 (1941).

[3] M. M. Harris et R. S. Harris, l. c.

[1] A. J. Lehman, H. F. Chase et F. F. Yonkman, J. Pharmacol. *75*, 270 (1942).

[2] R. Pichard et J. V. Luco, J. Pharmacol. *80*, 62 (1944).

[3] A. Crum-Brown et T. R. Fraser, Trans. Roy. Soc. Edinburgh *25*, 151, 693 (1869).

[4] Schroff (1866), Jolyet et Cahours (1868), Bucheim et Loos (1870), Valentin (1870), cités par J. Tillie, Arch. Exp. Path. *27*, 1 (1890). – S. L. Cowan et H. R. Ing, J. Physiol. *82*, 432 (1934).

[5] A.-G. Sévin, cité par J. Delourme-Houdé, CR. Acad. Sci. Paris *221*, 60 (1945).

[6] H. F. Chase et A. J. Lehman, J. Pharmacol. *75*, 265 (1942). – A. J. Lehman, H. F. Chase et F. F. Yonkman, J. Pharmacol. *75*, 270 (1942). – H. F. Chase, A. J. Lehman et E. E. Rickards, J. Pharmacol. *82*, 266 (1944).

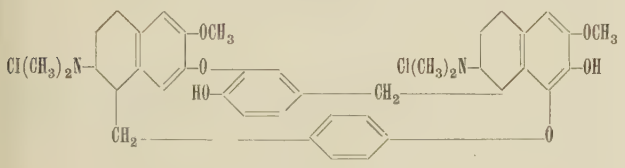
Le premier de ces composés réalise une curarisation de la grenouille à la dose de 30 mg/kg et provoque par voie intraveineuse la head-drop réaction du lapin à la dose de 3,3 mg.

Lehmann, Chase et Yonkmann ont montré que ce produit manifestait sur l'animal un antagonisme excellent vis-à-vis des convulsions provoquées par le cardiazol.

Curares de synthèse

Dérivés bis-quinoléiniques. A la suite des recherches de West (1935) en Angleterre, de Bennett (1941), de Griffith et Johnson (1942), de Cullen (1943) et Jonas (1943) aux Etats-Unis, l'attention des chercheurs fut de nouveau attirée sur l'intérêt que pouvaient présenter des préparations de curare chimiquement pures.

Nous nous sommes alors demandé si, en prenant comme modèle celui qu'offrait la structure de la tubocurarine (I); nous ne pourrions pas aboutir à des dérivés curarisants. Avec nos camarades chimistes Horclois et Viaud et M^me^ de Lestrange ainsi qu'avec nos collègues physiologistes M^me^ Courvoisier, M. Ducrot et M^lle^ Depierre, nous avons tout d'abord orienté nos recherches vers les substances qui se rapprochaient le plus du modèle choisi.

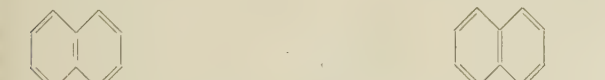


I

Dose curarisante (lapin, i.v.): 0,15 mg/kg — *d*-tubocurarine

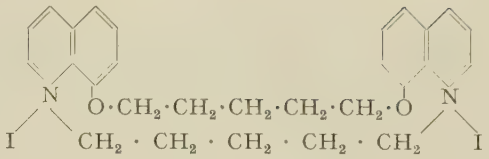
Par des transformations successives de la molécule, nous sommes parvenus à des produits relativement simples, doués de propriétés analogues.

D'une série de dérivés d'un type nouveau dont la molécule comportait deux noyaux quinoléiques à fonction ammonium quaternaire, nous avons[1] d'abord retenu le di-iodoéthylate de 8′,8″-diquinoléyloxy-1,5-pentane (3381 R.P., II) qui représente, a notre connaissance, le premier dérivé de synthèse dont l'activité curarisante se manifeste sur les Mammifères avec une électivité comparable à celle des alcaloïdes naturels isolés du curare.

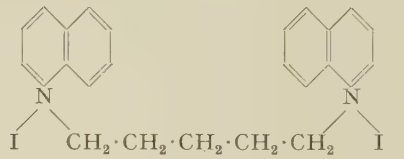


II – 3381 RP.

Dose curarisante (lapin, i.v.): 0,25 mg/kg



Dose curarisante (lapin, i.v.) 0,65 mg/kg



Dose curarisante (lapin i.v.) 2 mg/kg

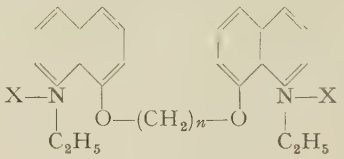
III

Un certain nombre de dérivés voisins ont été examinés. D'autres produits plus proches encore de la *d*-tubocurarine ont été préparés (III), mais les résultats ne se sont pas montrés meilleurs.

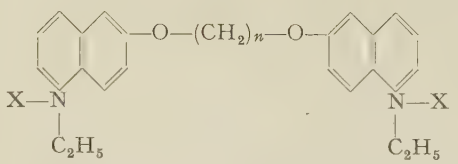
L'étude d'une série de composés quinoléiniques, si elle n'a pas révélé de substances particulièrement remarquables, nous a permis de tirer quelques conclusions sur les rapports qui existent entre l'activité et la structure chimique.

Tableau V

Propriétés curarisantes des dérivés bisquinoléiniques (Bovet, Courvoisier, Ducrot et Horclois)



	HDD lapin i.v. mg/kg	Dose toxique lapin i. v. mg/kg	Respiration artificielle	
			Doses maxima tolérées	Durée (10 doses)
$n=3$	0,4	1,5	40	30 min
$n=4$	0,25	0,75	40	30 min
$n=5$	0,2	0,75	100	60 min
$n=6$	0,22	0,3	125	1 h 15
$n=7$	0,4	0,75	50	40 min



	HDD lapin i.v. mg/kg	Dose toxique lapin i.v. mg/kg	Respiration artificielle	
			Doses maxima tolérées	Durée 10 doses
$n=3$	0,67	0,85	>150	1 h 30
$n=4$	0,75	2	15	2 h 15
$n=5$	1,25	7,8	4	
$n=6$	1,2	4	>50	7 h
$n=7$	20	20		

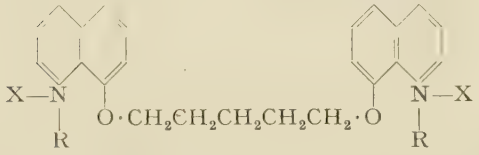
[1] D. Bovet, S. Courvoisier, R. Ducrot et J. Horclois, CR. Acad. Sci. Paris *223*, 597 (1946). – A. van den Oostende, Arch. intern. Pharmacod. *75*, 419 (1948).

L'activité passe par un optimum, lorsque la chaîne qui unit les deux noyaux quinoléiques est en C_5, dans le cas des éthers oxydes de la 8-oxy-quinoléine; pour les éthers des 10-oxy-quinoléines, l'optimum répond au cas d'une chaîne linéaire constituée par 7 atomes de carbone.

Le radical fixé sur l'azote joue également un rôle.

Tableau VI

Propriétés curarisantes des dérivés bisquinoléiniques (Bovet, Courvoisier, Ducrot et Horclois)



	HDD lapin i.v. mg/kg	Dose toxique lapin i. v. mg/kg	Respiration artificielle	
			Doses maxima tolérées	Durée (10 doses)
R = CH_3	0,5	2	10	1 h 40
= C_2H_5*	0,2	0,75	100	1 h
= C_3H_7	0,25	0,4	30	2 h 45
= C_4H_3	0,65	2,5	15	1 h 40

* (338 IRP.)

Certains dérivés dont la molécule comporte deux noyaux isoquinoléiques sont encore actifs, mais leurs propriétés hypotensives les rendent inutilisables.

Dérivés de l'aminophénol. En poursuivant nos investigations dans le même domaine, nous avons reconnu une activité du même type à des dérivés plus simples encore et dont la molécule ne comportait pas de noyau quinoléique ou isoquinoléique.

L'un des termes les plus intéressants de ce nouveau groupe de substances est représenté par le di-iodométhylate de bis-(diméthylamino-2,2'-phénoxy)-1,5-pentane (3565 RP., IV)[1].

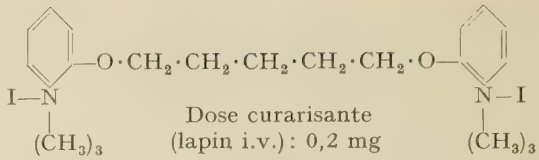
Plus actifs que les produits précédents, il se montre pour certaines espèces et sur certaines préparations aussi et plus fortement curarisante que la tubocurarine elle-même.

Ethers des polyphénols. C'est à ce stade de nos recherches que nous avons été conduits à examiner avec Depierre et de Lestrange[2] les propriétés d'un troisième groupe de curare de synthèse, les éthers que forment la choline et les aminoalcools homologues avec les phénols et les polyphénols. Par une curieuse coïncidence, on trouve dans certains d'entre eux (VI) les mêmes fonctions chimiques et les mêmes radicaux que dans les molécules précédentes (V).

Les dérivés préparés nous ont donné des résultats assez divers et nous avons constaté, pour certains d'entre eux, des effets analogues à ceux qu'exerce la nicotine.

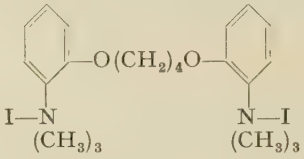
[1] D. Bovet, S. Courvoisier, R. Ducrot et J. Horclois, CR. Acad. Sci. Paris *224*, 1733 (1947).

[2] D. Bovet, F. Depierre et Y. de Lestrange, CR. Acad. Sci. Paris *225*, 74 (1947).



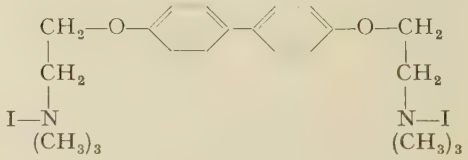
Dose curarisante (lapin i.v.): 0,2 mg

IV – 3565 RP.



Dose curarisante (lapin i.v.): 0,5 mg

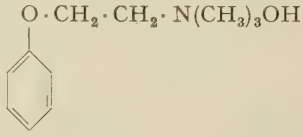
V



Dose curarisante (lapin i.v.): 2 mg

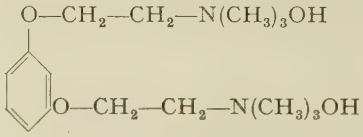
VI

Dans la série de la choline, l'éther du monophénol (VII) et le diéther de la résorcine (VIII) curarisent l'un et l'autre le lapin à la dose de 4 mg/kg en injection intraveineuse.



Dose curarisants (lapin i.v.): 4 mg

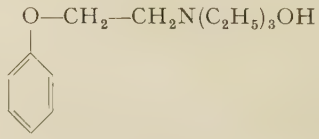
VII



Dose curarisante (lapin i.v.); 4 mg

VIII

Les éthers de l'hydrate de β-hydroxyéthyltriéthylammonium (triéthylcholine) sont particulièrement intéressants. Dans cette série, l'éther du phénol (IX) est peu actif, mais les diéthers de la pyrocatéchine, de la résorcine (X) et de l'hydroquinone, et surtout le triéther du pyrogallol (2559 F.) (XI) provoquent à faibles doses déjà une curarisation intense.



Dose curarisante (lapin i.v.): 50 mg

IX

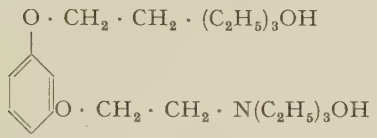
*

L'action curarisante des amines quaternaires, de la choline et des esters de la choline, en particulier de

Tableau VII

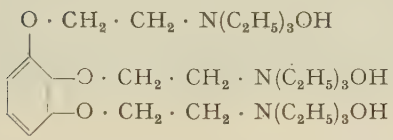
Propriétés curarisantes de la tubocurarine et des dérivés curarisants de synthèse

		Dose en g/kg			
		Tubocurarine	3565 R. P.	3381 R. P.	2559 F.
Grenouille	Dose curarisante (sac lymphatique)	0,010	0,0025	0,0075	0,010
Lapin	Dose 50 % toxique				
	Voie intraveineuse	0,00016	0,0003	0,00075	0,0006
	Voie sous-cutanée	0,0005	0,0004	0,01	0,002
	Dose head drop	0,00015	0,0002	0,00025	0,0005
	Durée de la curarisation après 10 doses toxiques (sous respiration artificielle) . .	2 heures	3 heures	1 heure	2 heures 30
Chien (chloralosé)	Dose paralysant la respiration	0,0005–0,002	0,0002	0,0005–0,002	0,0005
	Effet sur la pression	hypotenseur	hypotenseur	hypotenseur	sans effet sur la pression
	Effet sur la cholinestérase	faiblement cholinestérasique	sans action	anti-cholinestérasique	sans action



Dose curarisante (lapin i.v.): 1 mg

X



Dose curarisante (lapin i.v.): 0,5 mg

XI – 2559 F., Flaxedil, 3697 RP.

l'acétylcholine, est connue de longue date[1].

Etudiant les éthers-oxydes de la choline appartenant à la série aliphatique, Simonart[2] a notamment décrit les effets sur la conduction neuromusculaire de la butyryl-β-éthylcholine, $C_4H_9-O-CH(C_2H_5)-CH_2N(CH_3)_3OH$. Dans ces différents dérivés, les propriétés curarisantes apparaissent étroitement liées avec les autres manifestations cholinergiques, muscatiniques et nicotiniques de la molécule.

On constate que dans les éthers des polyphénols étudiés, les effets cardiovasculaires se trouvent considérablement atténués.

Alors que l'éther du phénol (VIII), l'hydrate de phénoxytriméthylammonium, provoque déjà, comme l'avaient noté Hunt et Renshaw[1], à la dose de 0,1 mg/kg, une hypertension comparable à celle de la nicotine elle-même, le diéther de la résorcine (VIII) qui n'avait pas été étudié jusqu'ici, n'exerce qu'une faible action excito-ganglionnaire à des doses qui sont de l'ordre du milligramme. De même, l'effet cardiomodérateur et hypotenseur de l'iodure de phénoxyéthyltriéthylammonium (IX) est considérablement atténué par l'introduction dans la molécule d'une ou de deux nouvelles fonctions ammonium quaternaires.

Nous nous sommes particulièrement arrêtés à l'étude du tri-iodure de tri-(β-triéthylammonium-éthoxy)-1,2,3-benzène (2559 F.) (XI).

C'est un produit très actif sur la grenouille qu'il immobilise à la dose de 10 mg/kg; chez le lapin la dose toxique est de 0,7 mg/kg par voie intraveineuse et de 2 à 3 mg/kg par voie sous-cutanée, témoignant d'une activité environ 4 fois moins intense que celle de la *d*-tubocurarine. En injectant le produit à un lapin soumis à la respiration artificielle, on peut apprécier le caractère électif de l'effet que le produit exerce sur les muscles volontaires; la paralysie totale dure 3 h 30 après 7 mg, 6 h après 35 mg; il faut injecter 350 mg/kg, c'est-à-dire environ 500 fois la dose mortelle, pour tuer dans un délai de quelques heures un lapin dont la ventilation pulmonaire est assurée par une pompe.

Différents essais ont été réalisés chez le chien dont l'hématose était assurée par un courant continu d'oxygène amené au moyen d'une sonde au contact direct des bronches. Le fait le plus important réside dans le fait que l'injection brutale dans la circulation d'une

[1] R. Boehm, Arch. Exp. Path. *63*, 117 (1910). – L'on consultera également sur ce sujet les monographies suivantes: P. Trendelenburg in: A. Heffter Handb. exp. Pharmakol. *1*, 564 (Berlin 1930); A. Oswald, Chem. Konst. u. Physiol. Wirkung (Berlin 1924); F. Kulz, Arch. Exp. Path. *98*, 339 (1928); E. Pfankuch, in: J. Houben, Fortschr. Heilstoffchemie, II. Abt. *1*, 1042 (Berlin 1930); H. R. Ing, Physiol. Rev. *16*, 527 (1936); P. E. B. Holmes, D. J. Jenden, et D. B. Taylor, Nature *159*, 86 (1947); L. E. Craig, Chem. Rev. *42*, 285 (1948).

[2] A. Simonart, J. Pharmacol. *6*, 147 (1914).

[1] R. Hunt et R. R. Renshaw, J. Pharmacol. *35*, 99 (1929); *48*, 105 (1933).

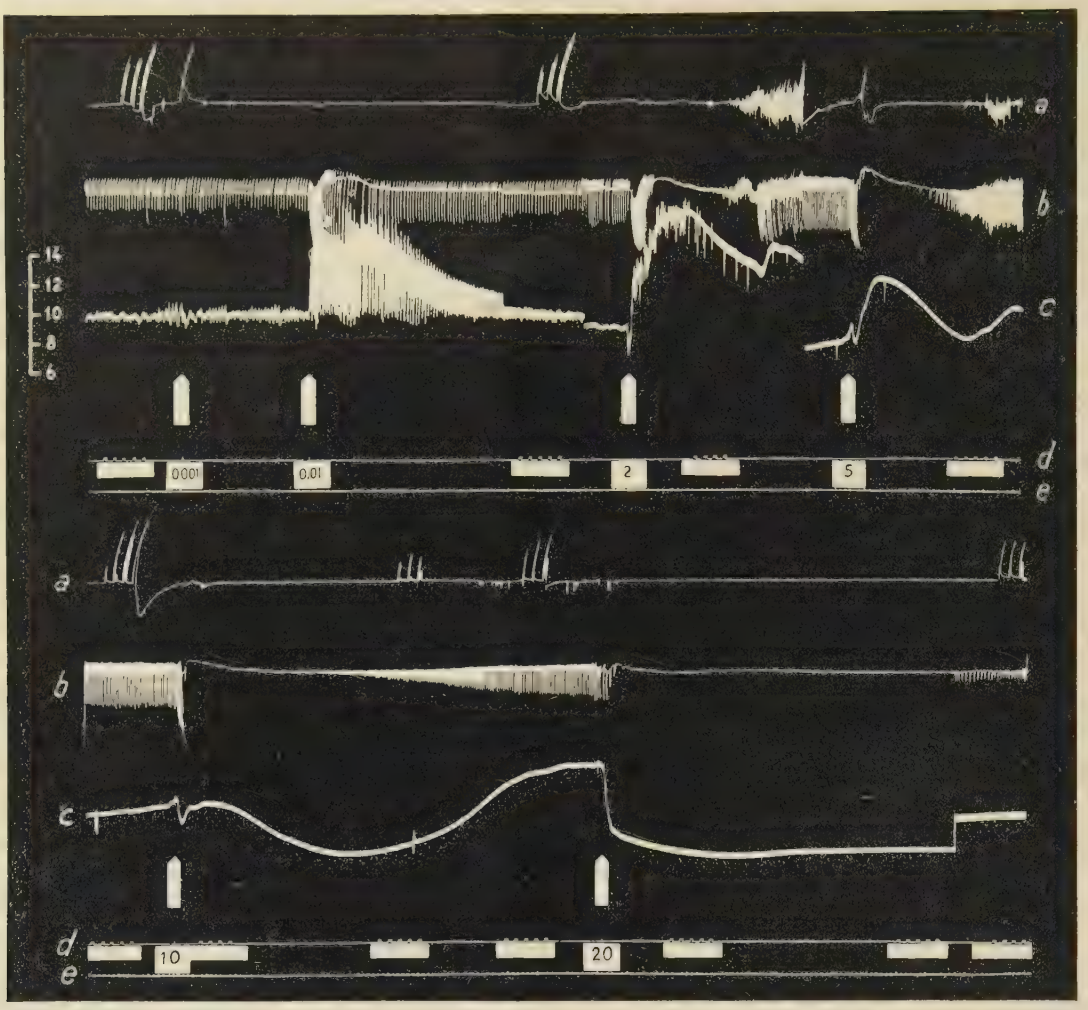


Fig. 8. – Effets de l'iodure de triméthylamino-éthoxybenzène (esther phénolique de la choline, VII) sur la transmission neuromusculaire, les mouvements respiratoires et la pression artérielle du chien. L'expérience montre que le produit, bien qu'il paralyse aux doses de 10 et 20 mg/kg l'excitabilité indirecte de muscle gastrocnémien du chien, ne peut être considéré comme un substitut du curare et ne représente pas à proprement parler un «poison curarisant», car l'action sur le muscle strié est précédée d'effets tensionnels du type nicotinique (après 0,01 mg), de polypnée e de secousses musculaires (après 2 mg).

a ligne: Contractions du muscle gastrocnémien mis à nu, consécutives à la stimulation du nerf sciatique.
b ligne: Mouvements respiratoires; l'hématose est assurée pendant la phase de paralysie musculaire complète, par un courant d'oxygène pur qu'une sonde amène directement au niveau des bronches.
c ligne: Pression artérielle.
d ligne: Stimulation du nerf sciatique et injections i. v. d'iodure de benzoylcholine à doses progressivement croissantes (mg/kg).
e ligne: temps (10 sec.).

dose de 2559 F., suffisante pour réaliser une curarisation de plusieurs heures, ne se traduit par aucune variation même minime du tracé tensionnel[1]. A cet égard le produit de synthèse se trouve très supérieur aux curares naturels. On reconnaît aisément que la réponse du muscle gastrocnémien mis à nu, à l'excitation électrique du nerf sciatique diminue, puis disparaît en même temps que s'établit la paralysie des muscles respiratoires. L'injection d'ésérine (1 à 2 mg/kg, intraveineuse, au chien atropinisé), ou de prostigmine provoque un rapide retour de l'excitabilité musculaire (Fig. 8 et 9).

*

Notre étude des curares de synthèse appelle quelques commentaires.

Ayant pris pour point de départ la structure chimique complexe de la tubocurarine, nous sommes, par des transformations successives de la molécule, parvenus

[1] F. Depierre, (CR. Acad. Sci. *225*, 956 [1947]) a montré que l'on pouvait mettre en parallèle l'absence de réactions tensionnelles consécutives à l'injection de 2559 F. avec le peu d'affinité que montre le produit pour les ganglions végétatifs sympathiques. Le rapport entre la dose curarisante et la dose qui paralyse la transmission sympathique ganglionnaire qui est de $^1/_5$ pour la tubocurarine n'est que de $^1/_{100}$ pour le 2559 F. Le fait que le produit ne modifie pas les phénomènes d'homéostasie a été constaté par A. van den Oostende, Arch. Intern. Pharmacod. *75*, 419 (1948). – R. Wien (Arch. Intern. Pharmacod. *77*, 96 (1948), étudiant le même produit sur diverses préparations du chat et du lapin, lui, à trouvé une activité comparable à celle de la *d*-tubocurarine; il est moins actif chez le rat.

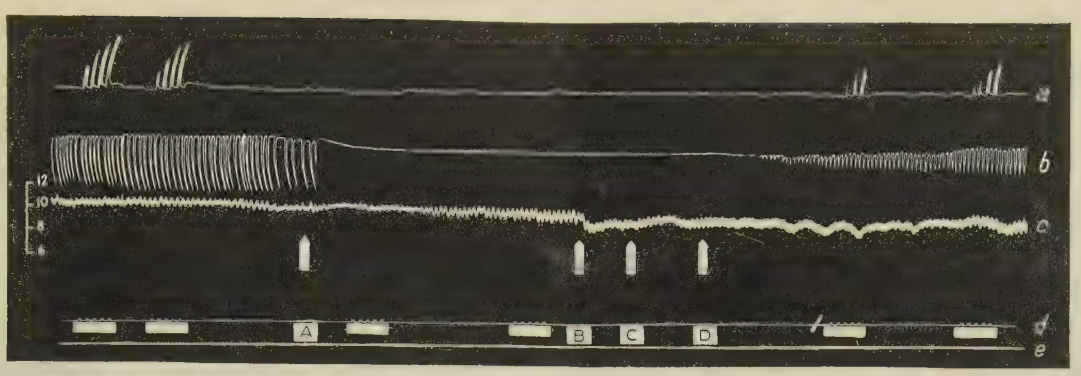


Fig. 9. – Action curarisante du tri-iodure de tri-(triéthylamino- éthoxy)-1,2,3-benzène (2559 F.). – Effets sur la transmission neuromusculaire, les mouvements respiratoires et la pression artérielle du chien.
L'expérience est conduite dans les conditions décrites dans l'essai précédent (Fig. 8). On voit que la disparition de l'excitabilité neuromusculaire ne s'accompagne ici d'aucun trouble tensionnel, même après une dose relativement élevée (*A* injection i.v., 2559 F., 2 mg/kg). Dans la suite de l'expérience, on a administré deux doses successives d'ésérine (*C* et *D*, i.v., 0,5 mg/kg) à l'animal préalablement atropinisé (*B* i.v., 1 mg/kg), ce qui provoque le retour à la normale des mouvements respiratoires et de l'excitabilité musculaire, qui ne seraient normalement réapparus qu'après plusieurs heures seulement.

à des produits relativement simples, doués de propriétés curarisantes.

Il y a lieu de remarquer que les molécules de tous les dérivés réellement curarisants que nous avons décrit, comportent deux ou plusieurs fonctions ammonium quaternaires.

Comme nous l'avons déjà souligné, la découverte de l'activité curarisante des hydrates d'ammonium quaternaires remonte à la publication de Crum et Brown en 1868. Les exemples qui précèdent ont nettement établi que l'introduction dans les molécules d'une seconde fonction ammonium quaternaire, parce qu'elle est susceptible d'exalter l'activité sur les récepteurs des muscles striés et qu'elle atténue au contraire ou supprime les effets dits secondaires et en particulier les effets muscariniques ou nicotiniques de la molécule, ouvre un large domaine aux recherches sur les curares de synthèse. Elle a pour la première fois permis de réaliser des produits dont l'action est aussi et parfois plus élective que celle des constituants des curares naturels.

Il faut encore indiquer que c'est Willstätter et Heubner[1] qui ont les premiers attiré l'attention sur l'intérêt présenté par les bases dont la molécule comporte deux amines quaternaires.

L'hydrate de tétraméthylène bistriméthylammonium

$$HO(CH_3)_3N \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot N(CH_3)_3OH$$
I

(I) à la dose de 60 mg/kg provoque chez le lapin une paralysie typique suivie d'un complet rétablissement. Ackermann a également signalé que l'hydrate de l'éthylène bistriméthylammonium (II) agissait sur la grenouille à la dose de 200 mg (par animal), tandis que

$$HO(CH_3)_3N \cdot CH_2CH_2 \cdot N(CH_3)_3OH$$
II

$$HO(CH_3)_3N \cdot CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2 \cdot N(CH_3)_3OH$$
III

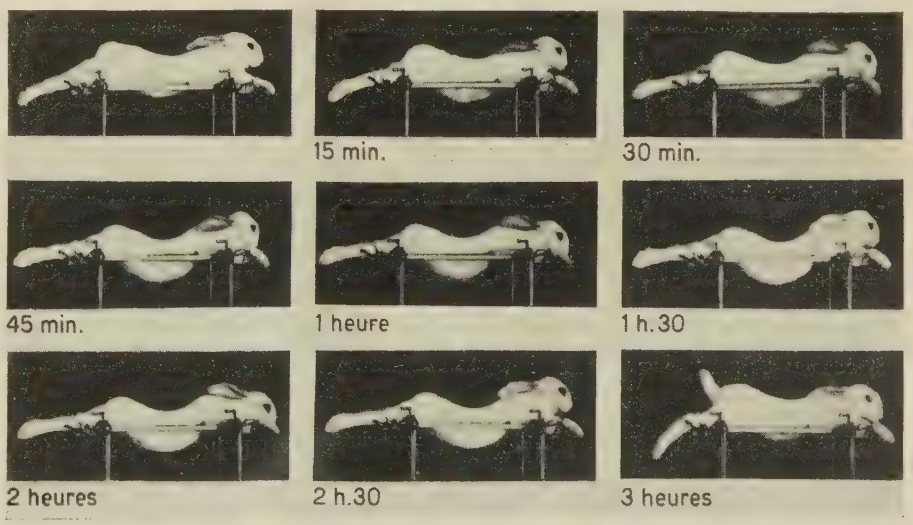
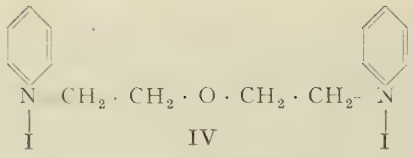


Fig. 10. – *Relaxation par le curare de la musculature de la paroi abdominale.* Chez le lapin, le produit 2559 F., à une dose qui n'affecte pas encore la respiration (2 mg/kg s. c.), provoque une relaxation musculaire qui se traduit à côté de la réaction Head Drop sur l'ensemble de la musculature striée. On aperçoit ici en particulier le relâchement de la paroi abdominale. L'effet, visible après 15 min., atteint le maximum après 1 heure et disparaît en trois heures environ.

[1] R. Willstätter et W. Heubner, Ber. Dtsch. chem. Ges. *40*, 3869 (1907). – D. Ackermann, Münchner med. Wochenschr. *68*, 12 (1921), et aussi le chapitre consacré aux bases dont la molécule comporte deux amines quaternaires par P. Trendelenburg (in: A. Heffter, Handb. exp. Pharmakol. *1*, 564 (Berlin 1923).



IV

l'hydrate de pentaméthylène-bistriméthylammonium (III) est curarisant à la dose de 10 à 20 mg.

Plus récemment, Rohmann et Zietan[1] avaient entrepris de nouvelles recherches dans le même domaine en préparant et en examinant l'activité curarisante des dérivés pyridiniques, et observé un certain renforcement de l'activité curarisante de la pyridine; l'action, qui reste très peu intense, se manifeste sur la grenouille à une dose d'environ 0,25 g/kg (IV).

La seconde remarque soulignera le fait que parmi les plus intéressants des curares préparés se trouvent des substances qui sont précisément des dérivés de la choline, comme l'acétylcholine elle-même. Déjà dans le domaine des poisons du système nerveux parasympathique, Blankart[2], puis Ing[3] avaient montré que l'antagonisme acétylcholine-atropine reposait sur l'existence d'un plan commun dans la molécule, les esters de la choline devenant atropiniques à mesure que s'alourdissait le poids de l'acide salifiant.

Il semble qu'il en soit de même dans le domaine de la transmission neuromusculaire. Les curares de synthèse nouveaux peuvent être représentés comme des éthers lourds et stables dont la molécule comporte plusieurs fois le chaînon de la choline. Dans ces conditions, ils manifestent un antagonisme limité à la musculature volontaire. On trouvera là une raison nouvelle de définir précisément les substances de la classe des curares par l'antagonisme compétitif qu'ils manifestent au niveau des récepteurs de la musculature striée.

Par leur structure si proche de celle des autres agents cholinergiques les éthers curarisants de la choline et de la triéthylcholine constituent une démonstration supplémentaire de l'existence d'un facteur acétylcholinique dans la transmission de l'influx. Ils viennent corroborer sur ce point l'hypothèse, qui s'est montrée si féconde, de Dale, Feldberg et Vogt.

En tout état de cause, il apparaît que les produits curarisants de synthèse que nous avons décrits ici, étant les seuls connus à l'heure actuelle[4], ne représentent que quelques points de repairs dans un

[1] C. Rohmann et K. Zietan, Ber. Dtsch. chem. Ges. *71*, 296 (1938).

[2] A. Blankart, Festschr. Emil Barell, 284 (Bâle, Hoffmann La Roche, 1936).

[3] H. R. Ing, G. S. Dawes et I. Wajda, J. Pharmacol. *85*, 85 (1945).

[4] Dans deux notes récentes R. B. Barlow et H. R. Ing (Nature *16*, 718 [1948]) et W. D. M. Paton et E. J. Zaimis (Nature *16*, 718 [1948]) ont signalé l'action curarisante intense que manifestent les termes supérieures de la série des sels de polyméthylène bistrialkylammonium, et en particulier l'hydrate d'octaméthylène-ω-bistriméthylammonium, et l'hydrate de décaméthylène-ω-bistriméthylammonium dont les effets physiologiques se manifestent à des doses inférieures même à celles de la tubocurarine.

Fig. 11. – *Action du 2559 F. sur l'oiseau.* Effet de l'injection intramusculaire d'une dose de 2 mg/kg. On peut aisément suivre les différents stades de l'intoxication: troubles du vol, troubles de la marche, impossibilité à maintenir sa station sur un support et relaxation musculaire complète.

domaine aisément accessible, auquel les années qui viennent, apporteront sans aucun doute d'importants développements.

Application des curares dans l'anesthésie chirurgicale

Nous avons mentionné jusqu'ici seulement les recherches récentes qui ont montré l'intérêt pratique susceptible de présenter l'étude clinique des curares. Elles constituent un exemple frappant des développements auxquels peut conduire une étude chimique et pharmacodynamique conduite avec soin, car seulement après quelques années depuis que la voie a été ouverte par Griffith et Johnson en 1942, il n'est pas exagéré de dire que l'emploi des curares constitue une révolution dans le domaine de l'anesthésie chirurgicale.

Un grand nombre de travaux anciens font mention de tentatives réalisées avec le curare en clinique. Humboldt signale que les Indiens l'utilisaient par voie buccale comme stomachiques. Brodie, peu après avoir montré la possibilité de ressusciter par la respiration artificielle les animaux intoxiqués par le curare, aurait en 1811 déjà suggéré son utilisation dans le tétanos; il fut suivi par Sayres aux Etats-Unis, par Wells en Angleterre, par Vella en France, et l'usage du traitement du tétanos par le curare fut pratiqué assez couramment ces derniers siècles.

Le Dictionnaire de Médecine de Dechambre, paru à Paris en 1880, consacre un long article aux effets du curare dans les spasmes, la chorée et l'épilepsie dont les traités de thérapeutique de ce siècle ne font pour ainsi dire pas mention. Il semble qu'à défaut de préparations réelles les activités très diverses des divers échantillons comme aussi le défaut de préparation d'une réelle valeur thérapeutique aient contribué à la désaffectation où était tombé l'emploi des poisons dans ces affections différentes.

La période des recherches contemporaines débute avec les recherches de Bremer[1] et de West[2] qui mirent en évidence l'action du curare sur la rigidité de décérébration et sur les convulsions parathyréoprives.

West, dans des essais poursuivis sur l'homme, montra l'efficacité du curare dans les paraplégies plastiques, la rigidité parkinsonienne et les causalgies, mais il reconnaît en même temps la diversité des effets provoqués chez l'homme par les drogues complexes qu'il administrait.

Ses essais furent repris en particulier par Burman[3], Bennett et Denhoff.

Bennett introduisit l'usage du curare dans la prévention des accidents provoqués par la convulsivothérapie cardiazolique. Cet auteur fut avec West le premier à expérimenter l'action de la *d*-tubocurarine en clinique.

Dans une revue très complète sur le curare, McIntyre[4] a récemment indiqué comment la possibilité donnée en particulier par les travaux de Wintersteiner d'utiliser des préparations de curare d'activité constante avait rapidement accru le nombre et les significations des investigations cliniques. L'emploi, sous le nom d'intocostrine, de préparations de *d*-tubocurarine comme adjuvant de l'anesthésie, dans le but d'obtenir une relaxation plus complète, sans qu'il soit nécessaire de recourir à une narcose excessive, représente un champ d'application d'une importance particulière.

Le premier travail dans cette voie est celui de Griffith et Johnson[5], paru en 1942. Dans une série de publications, Griffith a rapporté plus de 300 observations dont la plupart se rapportent à l'usage du curare au cours d'interventions de chirurgie abdominale. Dans cette voie, et dans l'utilisation du curare en vue de faciliter l'intubation endotrachéale, Griffith fut suivi par de nombreux expérimentateurs, en particulier par Cullen[6], qui préconisa l'association cyclopropane-curare; Gray et Osborne, Brody, Watter et Knight[7] eurent recours à l'association pentothal-curare, et Whitacre et Fisher[8] à l'association du curare et des anesthésiques locaux.

A l'utilisation du curare en chirurgie abdominale s'ajouta à la suite des recherches de Harroun et Hathaway[1] son emploi en chirurgie abdominale qui depuis s'est rapidement généralisé.

Du point de vue pharmacodynamique, l'emploi du curare en anesthésie se justifie aisément.

Le terme anesthésie, écrit Cole, était employé à l'origine pour désigner l'abolition de la douleur, mais l'emploi technique du mot implique actuellement une immobilité et une relaxation musculaire susceptible de permettre les interventions chirurgicales les plus difficiles. Cet effet est généralement obtenu par une anesthésie dite profonde, qui nécessite dans le sang une concentration élevée en anesthésique.

Le choc qui en résulte est loin d'être inoffensif: il représente bien souvent, suivant les auteurs américains, un danger bien supérieur à celui du choc opératoire lui-même.

En effet on reconnaît que chez l'animal, et à plus forte raison chez l'homme, la dose d'anesthésique qui doit être administrée pour obtenir une anesthésie chirurgicale, représentant à peu de chose près la moitié de la dose toxique.

Si l'on compare cette faible «marge de sécurité» à la marge généralement considérable et presque toujours supérieure à 90% que comporte l'emploi des autres moyens thérapeutiques chimiques, si l'on tient compte du fait que la toxicité propre de l'anesthésique s'ajoute régulièrement au choc que représente une intervention chirurgicale, si l'on ajoute enfin que les moyens dont nous disposons pour conjurer les accidents de la narcose sont remarquablement peu efficaces, on jugera de l'intérêt que revêt une méthode qui doit permettre de diminuer la dose utile de l'anesthésique.

Des données cliniques d'Adams[2] il apparaît que l'association intocostrine-anesthésique permet de diminuer d'au moins 50% la quantité d'éther ou de pentothal nécessaire à l'intervention chirurgicale.

La voie ouverte par l'emploi des curares est donc déjà à cet égard pleine de promesses.

Il paraît certain que dans ce domaine de la pharmacothérapie, les produits de synthèse sont appelés à jouer un rôle important. Leur étude permettra les applications variées les plus adéquates aux cas particuliers que représentent la chirurgie abdominale, la chirurgie thoracique et la chirurgie des extrémités, en plaçant dans les mains des anesthésistes des substances dont les effets s'exercent d'une manière distincte sur les différents types de muscles striés.

Summary

During the last fifteen years there have been made five discoveries which seem to be of particular interest for the curareproblem:

[1] F. Bremer, J. Titeca et L. van der Meiren CR. Soc. Biol. *96*, 704 (Paris, 1927). – F. Bremer et J. Titeca, CR. Soc. Biol. *97*, 1407 (Paris, 1927). – F. Bremer, Arch. Surg. *18*, 1464 (1929).

[2] R. West, Proc. Roy. Soc. Med. *25*, 1107 (1932); *28*, 556 (1935); Lancet *228*, 88 (1935).

[3] M. S. Burman, J. Bone a Joint Sury, *20*, 754 (1938); Arch. Neurol. a. Psychiatr. *41*, 307 (1939); J. Pharmacol. *69*, 143 (1940). – A. E. Bennett, J. Am. Med. Ass. *114*, 322 (1940). – E. Denhoff et C. Bradley, New England J. Med. *226*, 411 (1942).

[4] A. R. McIntyre, l. c.; cf. aussi Curare, Intocostrin (New York, Squibb Sons, 1946).

[5] H. R. Griffith et G. E. Johnson, Anesthesiology *3*, 418 (1942). – H. R. Griffith, Lancet *249*, 74 (1945).

[6] S. E. Cullen, Surgery *14*, 261 (1943); Anesthesiology *5*, 166 (1944); South Med. J. *38*, 144 (1945).

[7] T. C. Gray et Osborne, Lancet *250*, 464 (1946). – J. Brody, Anesthesiology *6*, 381 (1945). – L. Watter, Am. J. Surg. *65*, 253 (1944).

[8] R. J. Whitacre et A. J. Fisher, Anesthesiology *6*, 124 (1945).

[1] P. Harroun et H. R. Hathaway, Surg. Gyn. a. Obst. *82*, 229 (1946).

[2] R. C. Adams, Surg. Clinics North America, Mayo Clinic Number *25*, 735 (1945).

In 1935 King clarified the constitution of one of the active principles of curare, the *d*-tubocurarine.

In 1936 Dale, Feldberg, and Vogt demonstrated the role of acetylcholine in neuro-muscular transmission; consequently curare could be classified among the cholinergic poisons.

In 1937–38 studies concerning the active constituents of calabash-curare were carried out by Wieland, Carneiro, and further completed by Schmid and Karrer.

In 1942–43 *d*-tubocurarine was introduced into surgical anæsthesia by Griffith and Cullen.

And in 1946 finally the first papers were published dealing with the positive possibility of synthesizing compounds which might have the characteristic properties of the active principles of curare. All these investigations, which – by the way – were performed in different ways, call for revision of the classic concept concerning curare. From a physiological point of view it seems advantageous to characterize the different curare-preparations rather by their antagonistic effect against acetylcholine in the striated muscle fibre than by their action on the neuro-muscular transmission.

From a pharmacological point of view it is—for mammals at least—not only important to characterize the "curarizing drugs" according to their specific actions, but also according to their failure in producing side reactions (especially on the central nervous system or on the circulation).

The most recent investigations on synthetic drugs revealed clearly that the compounds bearing two quaternary ammonium groups show the typical curare-like actions.

Starting from the complex structure of *d*-tubocurarine one succeeded now in synthesizing compounds which, despite their relatively simple chemical structure, provoke the typical curare-like actions.

It is interesting to notice that among the most promising curare-like compounds there are choline-derivatives (which might be of interest with regard to the fact that acetylcholine itself is a choline-derivative).

Brèves communications - Kurze Mitteilungen
Brevi comunicazioni - Brief Reports

Les auteurs sont seuls responsables des opinions exprimées dans ces communications. – Für die kurzen Mitteilungen ist ausschließlich der Autor verantwortlich. – Per le brevi comunicazioni è responsabile solo l'autore. – The editors do not hold themselves responsible for the opinions expressed by their correspondents.

Neues Verfahren zur Messung von Krümmung und Streuwinkeln von Nebelkammerbahnen

Bisher wurde der Krümmungsradius einer Nebelkammerbahn im homogenen Magnetfeld meist aus der Länge s einer Bahnsehne und der zugehörigen Bogenhöhe h nach der Formel

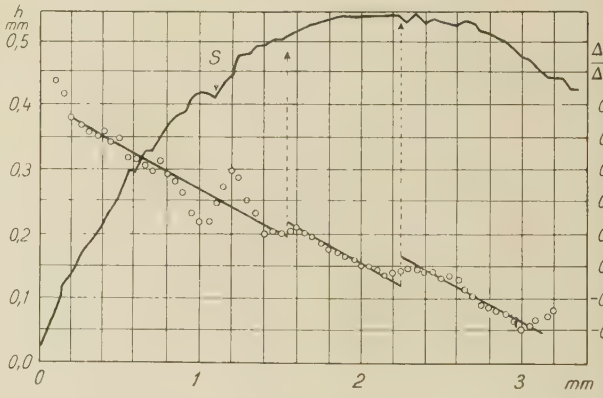
$$\bar{\varrho} = \frac{s^2}{8h} + \frac{h}{2} \qquad (1)$$

berechnet[1]. Da jedes Teilchen an den Atomen des Nebelkammerfüllgases elastisch gestreut wird, ist seine Bahn meist auch ohne Magnetfeld gekrümmt. Die gemessene Krümmung $\frac{1}{\bar{\varrho}}$ setzt sich also aus der Krümmung im Magnetfeld $\frac{1}{\varrho_M}$ (ϱ_M magnetischer Ablenkungsradius) und der Krümmung infolge Streuung $\frac{1}{\varrho_S}$ (ϱ_S Streuradius) zusammen:

$$\frac{1}{\bar{\varrho}} = \frac{1}{\varrho_M} \pm \frac{1}{\varrho_S}. \qquad (2)$$

Der Streuradius wird häufig nach den in (1), (2) und (3) angegebenen Formeln berechnet. Es ist somit eine Abschätzung möglich, um welchen Betrag der magnetische Ablenkungsradius durch Streuung verfälscht ist.

Größere Streuwinkel können nach folgendem Verfahren erkannt werden: Die Originalaufnahme der Bahn wird mit einem Meßmikroskop möglichst genau ausgemessen und die Bahnkurve sowie deren Tangentenkurve $\frac{\Delta y}{\Delta x}$ werden stark vergrößert aufgezeichnet.



Die Tangentenkurve eines Kreisbogens geringer Höhe (h ungefähr $\leqq 0{,}03\ \varrho$) ist angenähert eine Gerade. Erleidet das Teilchen einen elastischen Stoß, so wird diese plötzliche Richtungsänderung als Unstetigkeitsstelle in der Tangentenkurve sichtbar. Als Beispiel ist in der Abbildung die ausgemessene Bahn eines Elektrons und deren Tangentenkurve dargestellt. Die verwendete langsame Nebelkammer war mit Luft von ca. 0,5 atü gefüllt und befand sich in einem Magnetfeld von ungefähr 1500 Γ. In der Tangentenkurve sind deutlich zwei Stöße zu erkennen, die in der Bahn selbst nicht sichtbar sind. Die kleine Durchbiegung der Kurve bei S ist, wie eindeutig aus der Tangentenkurve hervorgeht, nicht ein Stoß, sondern eine Störung der Bahn, die infolge der Glättung der Bahnkurve in der Tangentenkurve verbreitert erscheint. Aus der Höhe der Sprungstellen wurden die beiden Streuwinkel zu 3° und 5° ermittelt. Aus den drei angenähert parallelen Geraden (durch jede Punktreihe wurde die beste Gerade gelegt) kann der

[1] E. J. Williams, Phys. Rev. *58*, 292 (1940).
[2] B. Rossi und K. Greisen, Rev. Mod. Phys. *13*, 240 (1941).
[3] H. A. Bethe, Phys. Rev. *70*, 812 (1946).

Krümmungsradius nach der bekannten Beziehung

$$\varrho = \frac{y''}{\sqrt{(1+y'^2)^3}} \qquad (3)$$

berechnet werden. Er beträgt – auf ein Magnetfeld von 1500 Γ umgerechnet – $\varrho = 5{,}68$ cm $\pm$ 5%, nach Formel (1) hingegen $\bar{\varrho} = 7{,}4$ cm $\pm$ 6%. Der Fehler von ϱ wurde aus der Abweichung der Radien der drei Kreisbogen vom mittleren Radius berechnet. Der Fehler von $\bar{\varrho}$ ist eine Abschätzung des Einflusses der Streuung nach [3]. Die Werte von ϱ und $\bar{\varrho}$ stimmen jedoch nicht innerhalb der angegebenen Fehlergrenzen miteinander überein, die Abweichung beträgt 30% von ϱ. Diese Unstimmigkeit ist nicht nur zufällig bei dieser Bahn allein beobachtbar, sondern wurde auch an anderen eingehend untersuchten Elektronenbahnen festgestellt. Die Abweichung beträgt 30–76% und läßt sich nur dadurch erklären, daß größere Streuwinkel häufiger sind als nach der Theorie angenommen wird. Die Summe der Quadrate der gemessenen Streuwinkel zwischen 1° und 15° pro Zentimeter Bahnlänge ist 10–100mal größer als der theoretische Wert.

Das neue Verfahren ist zwar mühsamer als das bisher übliche, bei dem nur Sehne und Bogenhöhe gemessen werden mußten, jedoch hat es den wesentlichen Vorteil, daß alle größeren Stöße erkannt und somit der magnetische Ablenkungsradius genauer bestimmt werden kann. Der gemessene mittlere Streuwinkel pro Längeneinheit kann als zusätzliches Bestimmungsstück neben Krümmung, Ionisation und Reichweite zur Energie- und Massenbestimmung von Teilchen herangezogen werden.

Eine ausführliche Mitteilung erscheint demnächst in Acta physica Austriaca und Physical Review.

J. Rüling und H. Gheri

Physikalisches Institut der Universität Innsbruck, den 14. März 1948.

Summary

A method is described which allows not only to determine the radius of curvature but also to recognize and eliminate impacts at angles larger than 1°, which the particle suffers in the cloud chamber gas. The size of the angles can be determined. It is shown, moreover, that the sum of the squares of the angles of scattering (for unit of length, calculated from the measured angles) is larger by a factor of 10–100 than the one calculated according to theory.

Absolutberechnung heterogener Reaktionsgeschwindigkeiten

In der Abb. sind die Ergebnisse neuerer Messungen wiedergegeben, die die kinetische Verfolgung der heterogenen Spaltung von Äthylchlorid an festen Chloriden zum Gegenstand hatten. Durch verschiedene thermische Vorbehandlung der Katalysatoren erhielt man verschiedene Absolutgeschwindigkeiten und verschiedene Temperaturabhängigkeiten. Die Reaktion verlief nach erster Ordnung.

Stellt man die gefundene Geschwindigkeitskonstante (k) nach der Arrheniusschen Gleichung dar:

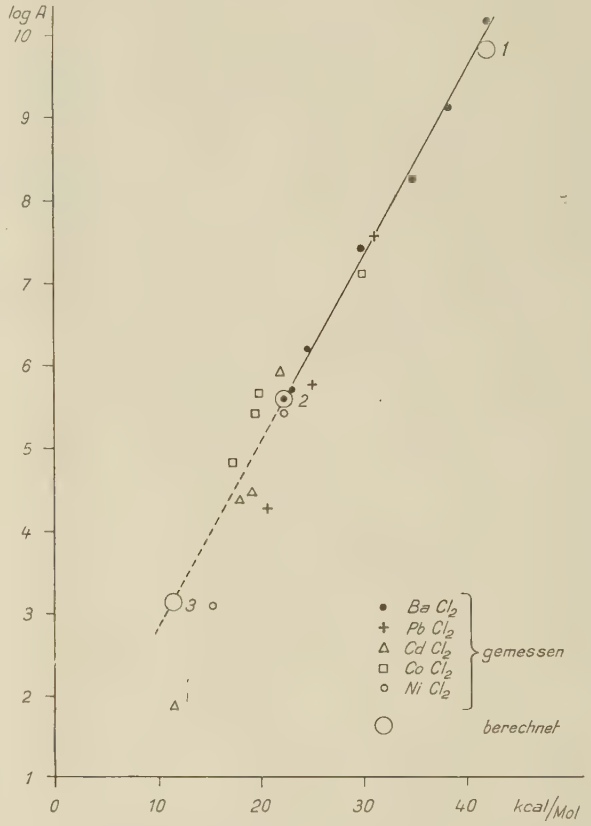
$$k = A \exp(-q/RT), \qquad (1)$$

so erhält man die in die Abb. eingetragenen Werte für $\log A$ (A in min^{-1} pro 10 g $BaCl_2$) und q (in kcal pro Mol). Man sieht, daß über mehr als 8 Zehnerpotenzen in A

$$\log A \approx q/a + \text{const} \qquad (2)$$

ist, d.h. eine Beziehung gilt, die bereits früher[1] gefunden und als eine für verschiedene Systeme gültige allgemeine Gesetzmäßigkeit aufgestellt worden war.

Die Auswertung der empirischen Adsorptionsgleichung[2], als Summe von Langmuir-Isothermen, ermöglicht es nun, sowohl über die Größe der an einem bestimmten Katalysator auftretenden minimalen und maximalen Adsorptionswärmen als auch über die Zahl der



zugehörigen Adsorptionszentren Aufschluß zu erhalten. Es lassen sich somit aus Adsorptionsmessungen[3] Unterlagen für die Absolutberechnung heterogener Reaktionsgeschwindigkeiten gewinnen. Eine solche Berechnung wurde für die Äthylchloridspaltung an Bariumchlorid durchgeführt. Der Faktor A wurde hierbei dem Produkt aus der Zahl der aktiven Zentren z (ermittelt aus den Adsorptionskurven) und dem Ausdruck

$$\sigma = v\, c \exp.(\lambda/RT)$$

(Bruchteil belegter Zentren nach Langmuir) proportional gesetzt, und der Proportionalitätsfaktor entsprechend der Dushmanschen Formel[4]) größenordnungsmäßig zu 10^{13} angenommen. Es zeigt sich aber, daß dieser Ansatz nicht genügt, um der starken Abnahme des Faktors A mit sinkendem q, die durch die Gültigkeit der Beziehung (2) ihren Ausdruck findet, gerecht zu werden. Man muß vielmehr noch einen weiteren, an-

[1] E. Cremer, Z. phys. Chem. A *144*, 231 (1929).

[2] E. Cremer, Angew. Chem. *51*, 834 (1938); Mh. Chem. *77*, 126 (1947); Chem. Ztg. *49*, 1 (1948). – E. Cremer und S. Flügge, Z. phys. Chem. B *41*, 453 (1939).

[3] Für Bariumchlorid wurden solche von Cremer und Grüner ausgeführt, vgl. Dissertation R. Grüner, 1947.

[4] I. Dushman, J. Am. Soc. *43*, 397 (1921); M. Polanyi und E. Wigner, Z. physik. Chem. *139*, 439 (1928).

Bezeichnung	Dimension	Bedeutung	Ermittlung	Zahlenwerte für die Punkte		
				1	2	3
$\frac{d\,(C_2H_5Cl)}{dt}$	Anzahl der Moleküle/sec auf 1 g $BaCl_2$ berechnet	Zerfallsgeschwindigkeit des Äthylchlorids	aus kinetischen Messungen von Cremer und Baldt[1]	$2{,}4 \cdot 10^{15}$	$3{,}6 \cdot 10^{15}$	$7{,}6 \cdot 10^{17}$
T	°K	Temperatur		683	558	548
R	kcal · Grad^{-1}	Gaskonstante	—	$1{,}98 \cdot 10^{-3}$		
m	g	Ruhemasse d. Elektrons	—	$9 \cdot 10^{-28}$		
h	erg.sec	Plancksche Konstante	—	$6{,}6 \cdot 10^{-27}$		
ν	sec^{-1}	Schwingungszahl	$\nu = 1{,}4 \cdot 10^{-16}\, T/\mathrm{h}$	$1{,}3 \cdot 10^{13}$		
v	cm^3/Mol	Adsorptionsvolumen	Molvolumen der Flüssigkeit	22		
c	Mol/cm^3	Konzentration des Äthylchlorids im Gasraum	Messungen von Cremer und Baldt[1]	$6{,}5 \cdot 10^{-6}$	$7{,}8 \cdot 10^{-6}$	$7{,}9 \cdot 10^{-6}$
λ	kcal/Mol	Adsorptionswärme	berechnet aus Adsorptionsmessungen von Cremer und Grüner[2], bzw. abgeschätzt als höchster noch mit erster Ordnung verträglicher Wert	3	5	6,5
z	Anzahl der Zentren pro g $BaCl_2$	Zahl der Adsorptionszentren mit der Adsorptionswärme λ	berechnet aus Messungen von Cremer und Grüner[2]	$3{,}6 \cdot 10^{18}$	$7{,}7 \cdot 10^{17}$	$5{,}9 \cdot 10^{16}$
E	kcal/Mol	Energieniveau des Übergangszustandes $\approx$ wahre Aktivierungswärme der Reaktion	aus kinetischen Messungen von Cremer und Baldt[1] als $q + \lambda$. q nach Gleichung (1)	45	27,5	18,1
U	kcal/Mol	Höhe der Energieschwelle zwischen Ausgangs- und Endzustand	nach Cremer u. Baldt[1] als mindest. gleich dem höchsten gemessenen E	>45		
r	Å $= 10^{-8}$ cm	Breite der Energieschwelle beim Energieniveau E*	berechnet unter Einsetzung der aufgeführten Werte in Gleichung (3)	—**	$<8{,}6$	$<7{,}3$

* Wenn der Vollzug der Reaktion im gleichzeitigen Übertritt von zwei Elektronen besteht, ist der berechnete r-Wert halb so groß.
** Hier fällt der letzte Summand im Exponenten der Gleichung (3) fort, da $U = E$ ist.

nähernd exponentiell mit q ansteigenden Faktor bei der Berechnung von A einführen.

Die in der Abbildung umrandeten, mit 1, 2 und 3 bezeichneten Punkte sind nun nach folgender Formel berechnet[3]:

$$d\,(C_2H_5Cl)/dt = z\,\nu \cdot v\,c \exp\,(\lambda/RT - E/RT - \\ - 4\sqrt{2\,\pi}\sqrt{m\,(U-E)} \cdot r/\mathrm{h}), \qquad (3)$$

wobei der letzte Summand im Exponenten[4] physikalisch als quantenmechanische Übergangswahrscheinlichkeit eines Elektrons durch die den Ausgangs- und Endzustand trennende Energieschwelle zu deuten wäre. Die Bedeutung der einzelnen Größen der Gleichung (3), ihre experimentelle Ermittlung und ihr Zahlenwert sind aus der Tabelle zu ersehen.

E. Cremer

Chemisches Institut der Universität Innsbruck, den 10. März 1948.

Summary

Experimental results are reported concerning the decomposition of C_2H_5Cl with some chlorides as catalysts. Activation energies were found between 12 and 42 kcal/M, and an exponential relation between activity and activation energy within 8 powers of ten could be verified. A measurement of the surface conditions by adsorption gives some indications of the

[1] Vgl. R. Baldt, Dissertation (Innsbruck 1947).
[2] E. Cremer, Mh. Chem. *77*, 126 (1947); Chem. Ztg. *49*, 1 (1948), sowie R. Grüner, l. c.
[3] Es ist dabei angenommen, daß die Reaktion mit kleinster Aktivierungswärme an den Zentren mit größter Adsorptionswärme verläuft.
[4] Vgl. z.B. R. Fürth, Einführung in die theoretische Physik, S. 205 (Springer-Verlag, Wien 1936).

number of the centres of minimum and maximum activity. On the assumption of a quantum-mechanical leakage of an electron as the rate-determining step the experiments can be evaluated quantitatively in a satisfactory way.

Eine Feldmethode zur Wasseruntersuchung mit Ionenaustauschern

Bekanntlich ermöglichen es die neuartigen Kunstharzionenaustauscher, Kationen in relativ hohen Konzentrationen quantitativ gegen $H^{\cdot}$-Ionen auszutauschen.

Es schien uns naheliegend, auf dieser Grundlage eine Feldmethode zur Bestimmung des Gesamtkationengehaltes von natürlichen Wässern aufzubauen. Im folgenden sei darüber berichtet.

Das Wasser wird nach p_H-Bestimmung und Messung der Temperatur mit 0,1 n HCl auf den p_H-Wert 5,1 eingestellt. (Mischindikator Bromkresolgrün-Methylrot[1]) Der hierbei gefundene Verbrauch in $cm^3/100\ cm^3$ Wasser entspricht der Alkalität des Wassers in mval/l.

Die so erhaltene Lösung läßt man durch eine mit $H^{\cdot}$-Ionen beladene Kunstharzsäule fließen; alle Kationen werden gegen $H^{\cdot}$-Ionen ausgetauscht; diese werden durch Rücktitration mit 0,1 n NaOH auf p_H 5,1 erfaßt. Aus dem Verbrauch berechnet sich der Gesamtkationengehalt in mval/l.

Die drei so erhaltenen Werte p_H, *Alkalität* und *Gesamtkationengehalt* ermöglichen die Berechnung einer Anzahl weiterer Angaben.

Bei einer Feldbestimmung muß man darauf verzichten, die in der Säule verbliebene Menge $H^{\cdot}$-Ionen durch Auswaschen mit dest. Wasser zu gewinnen. Wir gehen so vor, daß wir die Säule mit 50 cm^3 der auf p_H 5,1 eingestellten Lösung vorwaschen. Dann geben wir weitere 50 cm^3 auf und fangen sie gesondert zur Bestimmung auf.

In einer Versuchsreihe stellten wir fest, daß bei Salzkonzentrationen von natürlichen Wässern und einem Harzvolumen von 18 cm^3 schon nach Spülung mit 15 cm^3 sich die Säurekonzentration der ausfließenden Lösung nicht mehr ändert.

Die Kationenmenge, die durch das verwendete Harz Ionac-C-200[2] quantitativ gegen $H^{\cdot}$-Ionen ausgetauscht wird, beträgt unter unseren Versuchsbedingungen 24 mval/100 cm^3 Harz, das entspricht 60 Analysen von je 100 cm^3 Wasser mit 20 französischen Härtegraden.

100 cm^3 Harz können in vier Säulen zu 25 cm^3 untergebracht werden.

Wir konnten zeigen, daß der Bestimmungsfehler 1% nicht übersteigt.

Das Gerät zur Feldbestimmung

In ein Glasrohr (20 × 120 mm), das mit einem Glashahn verschließbar ist, werden ca. 25 cm^3 eines leistungsfähigen Kationenaustauschers eingefüllt. Das Harz wird nach bekanntem Verfahren mit $H^{\cdot}$-Ionen beladen und nach Gebrauch regeneriert.

Das Rohr trägt dicht eingepaßt einen Trichter von 60 cm^3 Fassungsvermögen. An seinem möglichst engen Ablaufrohr ist eine Marke angebracht.

In eine tragbare Kiste werden folgende Geräte und Reagenzien untergebracht:

4 Kunstharzsäulen (siehe oben), 1 Einfülltrichter mit Marke;

1 Meßzylinder 100 cm^3, 2 Erlenmeyerkolben 250 cm^3;

2 Büretten 10 cm^3, unterteilt in 0,1 cm^3;

1 Quellthermometer, Watte, 20 cm^3 Universalindikator oder Folienkolorimeter;

50 cm^3 Mischindikator, je 250 cm^3 0,1 n HCl und NaOH.

Die Bestimmung

1. *Wasserstoffionenkonzentration.* Die p_H-Messung erfolgt mit einer Lösung eines Universalindikators oder mit Hilfe eines Folienkolorimeters[1].

2. *Alkalität.* In einer Mensur werden 100 cm^3 des Wassers (evtl. nach Filtrieren durch Watte) abgemessen. Man gießt sie in einen der Erlenmeyerkolben, versetzt mit 2 Tropfen des Mischindikators und titriert mit 0,1 n HCl bis zum bleibenden Umschlag (Schütteln!). Die austitrierte Lösung wird zur Bestimmung des Gesamtkationengehalts aufbewahrt. — Verbrauch in $cm^3 = n_1$.

3. *Gesamtkationengehalt.* Mit 45–50 cm^3 der austitrierten Lösung spült man Mensur und Säule. (Durchflußgeschwindigkeit 2 Tropfen/Sek.). Man stellt das Niveau der Lösung auf die Marke im Einfülltrichter ein. In der Mensur mißt man nun $50 + n_1/2$ cm^3 der austitrierten Lösung ab, gibt sie auf die Säule, läßt mit konstanter Geschwindigkeit durchfließen und fängt in einem Kolben auf. Man stellt das Niveau wieder auf die Marke ein. Die ausgetauschte Lösung wird mit 2 Tropfen Mischindikator versetzt und bis zum Umschlag titriert.

Verbrauch in $cm^3 = n_2$.

Die Berechnung. Aus n_1 läßt sich berechnen:

Alkalität $= n_1$ mval/HCO_3'/l

Bikarbonathärte, Temporäre Härte $= 5\ n_1$ französische Härtegrade

Gebundenes CO_2 $= 22\ n_1$ mg/l

Aus dem p_H und n_1 läßt sich berechnen[1]:

freies CO_2 bei p_H 8,3 = 0 mg/l
7,5 = 2,2 n_1 mg/l
7,0 = 7,3 n_1 mg/l
6,5 = 22 n_1 mg/l
6,0 = 66 n_1 mg/l
5,7 = 130 n_1 mg/l

Aus n_2 läßt sich berechnen:

Gesamtkationengehalt $= n_2$ mval/l

Gesamthärte ca. 5 n_2 französische Härtegrade

Aus n_1 und n_2 lassen sich abschätzen:

SO_4'' (+ Cl' + NO_3') ca. $n_2 - n_1$ mval/l

Permanente Härte ca. 5 $(n_2 - n_1)$ französische Härtegrade

Trockensubstanz[2] ca. 49 n_1 + 67 $(n_2 - n_1)$ mg/l

Herrn Prof. Dr. H. Erlenmeyer danke ich für das Interesse, das er der Arbeit entgegenbrachte.

M. Blumer

Anstalt für anorganische Chemie, Universität Basel, den 27. Mai 1948.

Summary

A procedure for rapid investigations of water is described. After measurement of the p_H and determination of the alcalinity the cations are exchanged for H-ions in a bed of a synthetic resin exchanger. These are determined by titration with NaOH. Further data may be calculated approximately.

[1] I. M. Kolthoff und V. E. Stenger, Volumetric Analysis 2nd Ed. Vol. II. (New York, 1947).

[2] Das Kunstharz wurde uns von der Firma Zuberbühler & Co., Zürich, zur Verfügung gestellt, wofür wir auch hier bestens danken.

[1] W. Kordatzki, Taschenbuch der praktischen p_H-Messung (München 1938).

[2] Berechnet für ein durchschnittliches Ca/Mg-Verhältnis natürlicher Wässer mit geringem Alkaligehalt.

Eine im Alkalischen wirksame Monophosphoesterase aus Hefe

Eine anscheinend bisher noch nicht beschriebene Phosphatase mit alkalischem Wirkungsoptimum konnte aus Hefe nach folgender Methodik freigesetzt, nachgewiesen und angereichert werden:

0,5 kg frische Anstellhefe der Ottagringer Brauerei AG., Wien XVI, wurde mit Chloroform verflüssigt und in 0,5 Liter Ammoniak suspendiert. Nach 17stündiger Autolyse wurde zentrifugiert, die Flüssigkeit verworfen und der Rückstand in 300 cm³ Wasser suspendiert. Diese Suspension wurde dann mit Essigsäure auf $p_H = 5{,}0$ gebracht und nach Zusatz von Toluol weitere 5 Stunden der Autolyse überlassen. Nach erneutem Zentrifugieren wurde diesmal der Rückstand verworfen und die Lösung durch Zusatz von Ammoniak auf $p_H = 8{,}5$ gebracht. Ein gebildeter Niederschlag wurde abfiltriert, die Lösung neutralisiert und im Eisschrank aufbewahrt.

Diese Lösung zeigte nun eine überraschend starke Phosphatasewirkung gegenüber Natriumphenolphthaleinphosphat[1], eine ebenfalls starke Wirkung gegenüber Phenolphosphat und β-Glycerophosphat; hingegen ist die Spaltwirkung gegenüber α-Glycerophosphat und Hexosediphosphat vergleichsweise recht gering. Diese Verhältnisse und der Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration auf die Spaltung der verschiedenen Substrate sind im Diagramm dargestellt. Es sei hier besonders auf die Substratabhängigkeit des p_H-Wirkungsoptimums des Ferments hingewiesen; dieses schwankt von $p_H = 8{,}5$ für Hexosediphosphat bis zu $p_H = 9{,}1$ für Phenolphthaleinphosphat. Eine Spaltung von Pyrophosphat konnte nur in ganz geringem Maße nachgewiesen werden.

Magnesiumionen sind in einem engen Konzentrationsbereich imstande, das Ferment in einem geringen Ausmaße zu aktivieren; ihre Anwesenheit ist aber für die enzymatische Wirkung nicht erforderlich, wie Versuche mit Extrakten, die 48stündiger Dialyse gegen fließendes und destilliertes Wasser unterworfen waren, beweisen. Die optimale Konzentration an Mg-Ionen ist 10^{-2}-molar; in dieser Hinsicht verhält sich unser Enzympräparat gleich wie die von Schäffner und Krumey[1] untersuchten Fermente α-Glycerophosphatase und Pyrophosphatase.

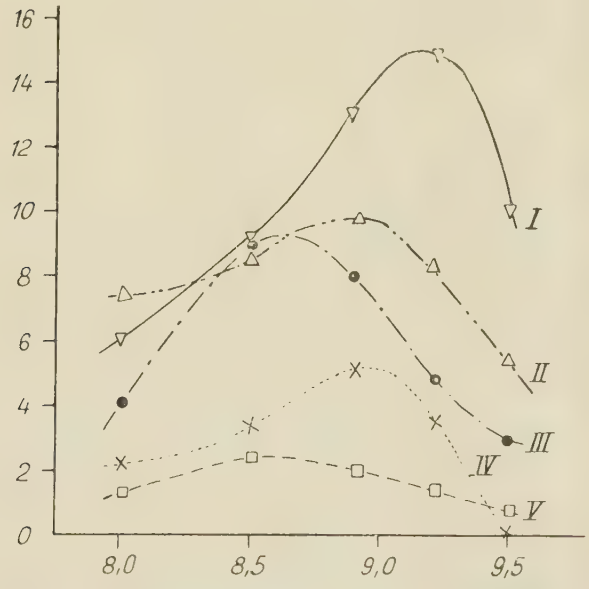


Abb. 1. Abhängigkeit der Spaltung verschiedener Substrate vom p_H bei optimaler Mg-Ionenkonzentration. Abszisse: p_H; Ordinate: Phosphataseeinheiten nach H. und E. Albers[2].

I: Natriumphenolphthaleinphosphat; II: Natriumphenolphosphat; III: β-Glyzerophosphat; IV: α-Glyzerophosphat; V: Hexosediphosphat.

Tabelle I

Wirkung verschiedener Hemmstoffe auf die alkalische Hefephosphatase; Substrat Na-Phenolphthalcinphosphat; Aktivierung durch optimale Konzentration von Magnesiumionen (10^{-2}-molar); $p_H = 9{,}2$ (0,1-mol. Ammoniak-Ammonchloridpuffer nach Michaelis); 30°.

Hemmstoff	Prozentuale Hemmung bei verschiedener molekularer Konzentration der Hemmstoffe im Versuchsansatz		
	$4 \cdot 10^{-2}$	$4 \cdot 10^{-3}$	$4 \cdot 10^{-4}$
Natriumcyanid . . .	100	100	36
Natriumfluorid . . .	—	20	7
Natriumjodacetat . .	9	3	0
Cysteinchlorhydrat .	—	100	8

Die Wirkung von Hemmstoffen auf die enzymatische Aktivität unseres Fermentextrakts wird in Tabelle I verdeutlicht.

Verschiedene Chinone zeigen ähnlich wie bei den bisher von uns untersuchten Phosphomonoesterasen pflanzlichen und tierischen Ursprungs[2] eine Hemmwirkung; Natriumsulfid aktiviert hingegen. Anorganisches Phosphat hemmt den Spaltprozeß, was bei Annahme des katalysierten Vorgangs als Gleichgewichtsreaktion unter Berücksichtigung des Massenwirkungsgesetzes leicht verständlich ist.

Die beschriebenen Extrakte sind sehr thermolabil; sie können aber im Kühlschrank längere Zeit ohne Aktivitätseinbuße aufbewahrt werden. Bei Aufbewahrung auf Eis zeigt sich nach einigen Tagen eine starke Proteinasewirkung, was nicht verwunderlich ist, da unsere Aufarbeitung sich im wesentlichen mit der Bereitung einer Hefeproteinase von Grassmann[3] deckt. Eine Trennung der Phosphatase von der Proteinase ist bisher noch nicht geglückt.

Es sei darauf hingewiesen, daß Phosphomonoesterasen mit einem so stark alkalischen Wirkungsoptimum bisher nur in tierischen Geweben nachgewiesen werden konnten.

Eine genaue Beschreibung der durchgeführten Versuche wird an anderer Stelle erscheinen.

O. Hoffmann-Ostenhof, H. Moser und E. Putz

1. Chemisches Laboratorium der Universität Wien, den 26. Mai 1948.

Summary

The authors describe a monophosphoesterase isolated from yeast which acts strongly on sodium phenolphthaleinphosphate, phenolphosphate, and β-glycerophosphate in an alkaline medium (p_H 8,5–9,1). The enzyme does not need magnesium ions for its activity.

[1] C. Huggins und P. Talalay, J. Biol. Chem. *159*, 399 (1945).
[2] H. und E. Albers, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. *235*, 47 (1935).
[1] A. Schäffner und F. Krumey, Biochem. Z. *255*, 145 (1938).
[2] O. Hoffmann-Ostenhof und E. Putz, Mh. Chem. (im Druck).
[3] A. Grassmann, Hoppe Seylers Z. physiol. Chem. *179*, 41 (1928).

Les effets d'un choc thermique sur la morphogénèse des œufs de Batraciens

Les effets de températures «supramaximales» sur le développement des œufs de Batraciens ont été étudiés par LATINIK[1] et par HOADLEY[2]: celui-ci a cultivé les œufs de façon prolongée à 30,2, tandis que LATINIK a recherché le temps nécessaire, aux différents stades, pour obtenir un pourcentage élevé d'anomalies. Dans les deux cas, il a été constaté que la résistance des œufs à la chaleur s'accroît à mesure que leur développement progresse. Les anomalies obtenues par HOADLEY sont fort intéressantes, parce qu'elles portent surtout sur l'organisateur (absence de la chorde, microcéphalie). LEHMANN[3] a émis récemment l'hypothèse que le chauffage à hautes températures atteindrait plus particulièrement les «plastes», c'est-à-dire les granules ribonucléoprotéiques auxquels nous avons attribué précédemment un rôle important dans la morphogénèse[4] et dont CLAUDE[5] a établi la thermolabilité.

Cette hypothèse de LEHMANN a acquis un intérêt nouveau à la suite des belles recherches de SONNEBORN[6] établissant qu'il est possible d'inactiver par un choc thermique le facteur *κ* des Paramécies; ce facteur serait, selon SONNEBORN, un plasmagène de nature nucléoprotéique. Si des plasmagènes comparables à *κ* interviennent dans la morphogénèse, ainsi que POULSON[7] et nous-même[8] l'avons suggéré, il faut s'attendre à ce qu'un choc thermique de brève durée (1 heure) à une température convenable arrête complètement le développement, sans toutefois tuer immédiatement l'embryon.

Des essais dans ce sens ont donc été effectués sur des œufs de *Rana pipens*, *Rana fusca* et *Amblystoma mexicanum*, principalement aux stades blastula et gastrula; sans entrer dans le détail de ces expériences, disons que nous avons pu confirmer le fait que la résistance des œufs aux températures supramaximales s'accroît à mesure que le développement progresse. En choisissant une température appropriée (de l'ordre de 36 à 37° suivant les espèces), tout développement peut être bloqué au stade gastrula, sans que la cytolyse ne se manifeste avant 2 à 3 jours. Cette température critique est assez constante pour une espèce et un stade donnés; elle est très proche (à 0,2 ou 0,3° près) de celle où le chauffage provoque un début de cytolyse. Si le choc thermique s'effectue à une température un peu inférieure à celle qui cause le blocage irréversible, on assiste en général à un arrêt ou à un ralentissement considérable de la morphogénèse; mais le développement ne tarde pas à reprendre, pour donner des embryons hypomorphes dont l'aspect extérieur rappelle fortement ceux qui ont été décrits par HOADLEY. L'étude microscopique de ces embryons anormaux n'a pas encore été faite.

Nous avons suggéré récemment[8] la possibilité que le blocage du développement, qui se produit au stade jeune gastrula dans les combinaisons hybrides létales de Batraciens, pourrait être dû à une incapacité pour le noyau de synthétiser des granules ribonucléoprotéiques. On sait, par les travaux de l'école de BALTZER[9], par ceux de MOORE[1] et par les nôtres[2] que le développement de ces hybrides bloqués reprend, si on en transplante un fragment dans une gastrula normale, même d'espèce différente.

Il y avait dès lors lieu d'examiner la façon dont se comporteraient des fragments de gastrulas soumises au choc thermique, de manière à arrêter leur développement, lorsqu'on les implante dans une gastrula saine. L'opération a consisté dans une greffe intrablastocélienne de la lèvre dorsale du blastopore d'une gastrula bloquée par chauffage; le greffon provenait de jeunes gastrulas de *Rana fusca*, placées pendant une heure à 36,3°, tandis que l'hôte était une gastrula normale d'Axolotl. Les gastrulas chauffées et non opérées qui servaient de témoins ne se sont jamais développées et l'examen microscopique a confirmé qu'ils n'étaient le siège d'aucune morphogénèse. Quant aux embryons greffés, ils ont présenté une belle induction neurale dans 15 cas sur 18; simultanément, le greffon s'était différencié de manière plus ou moins parfaite pour donner naissance à de la chorde, des somites ou du matériel pronéphritique.

Les résultats de ces expériences sont donc entièrement identiques à ceux que nous avions obtenus précédemment dans le cas des hybrides létaux entre Anoures. Il est intéressant de noter encore que, dans les deux cas, la synthèse de l'acide ribonucléique cesse dans les gastrulas bloquées et qu'elle reprend dans les greffons lorsque ceux-ci reprennent leur développement.

Bien que l'acide ribonucléique soit un constituant caractéristique des granules qu'on a voulu identifier à des plasmagènes, il serait prématuré de vouloir conclure de ces expériences que ce sont ces particules qui ont été touchées électivement par le chauffage; d'autre hypothèses, une dénaturation des protéines par exemple, peuvent aussi rendre compte des faits. Quoiqu'il en soit, le choc thermique constitue une méthode commode et sûre pour bloquer la morphogénèse en inactivant des systèmes indispensables à la bonne marche de celle-ci. Un facteur diffusible de cellule à cellule permet au développement de se remettre en marche; une étude biochimique de ces embryons bloqués permettra peut-être d'élucider la nature de ce facteur.

J. BRACHET

Laboratoire de morphologie animale, Faculté des sciences de l'Université libre de Bruxelles, le 31 mai 1948.

Summary

If amphibian gastrulæ are heated at 36 to 37° C for one hour, their development is blocked irreversibly; if, however, the dorsal lip is removed from these blocked gastrulæ and implanted in a normal gastrula, its development is resumed and the host is the site of a neural induction.

[1] J. A. MOORE, J. exper. Zool. *105*, 349 (1947).
[2] J. BRACHET, Ann. Soc. zool. Belg. *75*, 49 (1944).

[1] I. LATINIK, Bull. Acad. pol. Sci. Sér. B, 1928.
[2] L. HOADLEY, Growth *2*, 25 (1938).
[3] F. E. LEHMANN, Einführung in die physiologische Embryologie, p. 345 (Birkhäuser, Basel 1945).
[4] J. BRACHET, Embryologie chimique (Desoer, Liège 1945).
[5] A. CLAUDE, Cold Spring Harbor Symposia *9*, 263 (1941).
[6] T. M. SONNEBORN, Advances in Genetics *1*, 263 (1947).
[7] D. F. POULSON, Am. Naturalist *79*, 340 (1945).
[8] J. BRACHET, Growth *11*, 309 (1947).
[9] F. BALTZER, Naturwiss. *28*, 177 (1940).

Cortical Changes Accompanying Maturation in Sea-Urchin Egg

As early as 1923 RUNNSTRÖM[1] stated, by observation with dark-field illumination, that the cortical layer of sea-urchin oocytes undergoes a colour change during maturation. The silver-white colour of the cortical layer of the full-grown oocyte of *Psammechinus microtuber-*

[1] J. RUNNSTRÖM, Acta Zool. *4*, 285 (1923).

culatus indeed turns to yellow and to orange-yellow during maturation. Colour changes were ascribed mainly to changes in the conditions of the cortical lipids. Runnström observed, however[1], that "die Farbenveränderung der Eioberfläche bei der Reifung nicht an ein besonderes Stadium gebunden ist, sondern daß die Veränderung allmählich vor sich geht" and that "die Auflösung des großen Keimbläschens der Oozyte erster Ordnung nicht die unmittelbare Ursache der Farbenveränderung ist". Runnström and Monné have more recently[2] taken up the question again of the protoplasmic changes taking place in the egg of *Psammechinus mil.* from the Swedish west coast during maturation. They observed in particular that the cortical birefringence, which is typical of the mature unfertilized egg, is already present in the oocyte. No change can be noted in it during maturation. On the other hand Monroy and Monroy Oddo[3] were unable to find any cortical birefringence in the oocytes of sea-urchins from the Gulf of Naples. They observed that birefringence appears in the course of maturation. The question seemed therefore worth investigating more thoroughly especially in connection with Monroy's[4] and Monroy and Montalenti's observations[5] on the cortical changes taking place in the egg at fertilization.

The investigations carried out during several breeding seasons in Naples will be briefly summarized here.

Oocytes of *Psammechinus microtuberculatus*, *Paracentrotus lividus*, *Sphaerechinus granularis*, and *Arbacia lixula*, when observed in polarized light do not exhibit, as a rule, any cortical birefringence. In some oocytes, however, a very faint cortical birefringence is evident. The birefringent layer has in such cases a greyish or silver-white interference colour. The sign of the birefringence is positive with respect to the radius. Moreover, even in oocytes in which the cortical layer is isotropic under ordinary conditions of observation, a cortical birefringence can be demonstrated on using a rotating mica-compensator.

Oocytes transferred into hypertonic sea-water (20 ml s.w. + 6 ml NaCl 2·5 N) undergo a plasmolysis which has been thoroughly studied by Runnström and Monné[6]. As described by these investigators, oocytes plasmolyse with a smooth surface whereas mature unfertilized eggs plasmolyse with a wrinkled surface. As plasmolysis proceeds, a distinct positive cortical birefringence with polarization cross appears on the oocytes. At first the interference colour of the birefringent layer is silver-white and turns gradually to yellow and orange-yellow. However, after reaching a certain degree of plasmolytical contraction, the surface of the oocytes begins to exhibit wrinkles and the polarization cross is no longer visible. The whole surface is now bright, especially along the contour of the oocyte. The same phenomena have been observed even in the smallest oocytes.

Oocytes fixed in 20% trichloroacetic acid and observed in polarized light show a distinct positive cortical birefringence with polarization cross, because of the contraction induced by fixation. If fixation is followed by dehydration, treatment with xylol for several hours and lastly retransferring into alcohol, the cortical birefringence appears as very faint and the sign has now turned to the *negative*. The extraction of lipids thus has caused the birefringence of the protein leaflets to become evident.

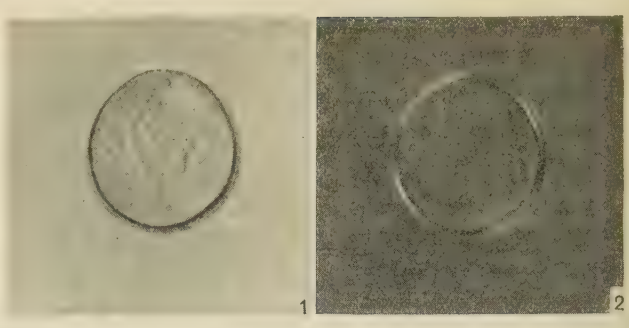


Fig. 1. – *Psammechinus microtuberculatus*. Oocyte in hypertonic sea-water; smooth plasmolysis. Note the folding of the nuclear membrane. 370 ×.

Fig. 2. – The same oocyte in polarized light showing a distinct cortical birefringence with polarization cross. 370 ×.

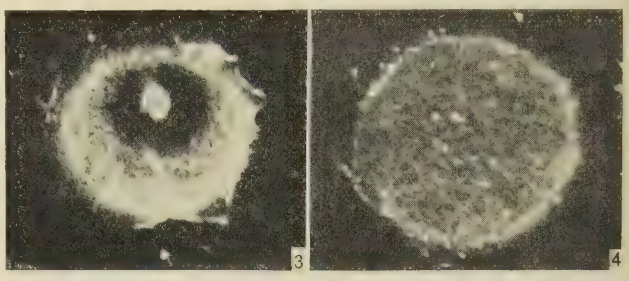


Fig. 3. – *Paracentrotus lividus*. Ashed oocyte. In the cytoplasm ashes are uniformously distributed. 700 ×.

Fig. 4. – *Paracentrotus lividus*. Ashed mature unfertilized egg. Distinct accumulation of ashes in the cortical layer. 700 ×.

In oocytes left for some hours at room temperature, the maturation processes are initiated. In some specimens the appearance of a polarization cross roughly coincides with the breaking down of the germinal vesicle. In other cases that does not occur before the first polar body has been extruded. As in the case of plasmolysing oocytes, the interference colour of the birefringent cortical layer is at first silver-white. Little by little, in the course of some hours, it turns to yellow and eventually to the orange-yellow colour typical of the ripe egg. The process is completed only some time after the 2nd polar body has been extruded. The non-strict coincidence of the cortical with the nuclear changes is on the same line as the above referred observations by Runnström[1]. Moreover Runnström has observed recently[2] that eggs are able to form a normal fertilization membrane only some time after the second maturation division.

The above referred observations show that the main constituents of the cortical layer of sea-urchin egg, i.e. protein and lipids (Öhman[3], Monroy[4]), are already present in the cortical layer of the oocyte. The absence of a birefringence, however, can depend either on the not yet established micellar orientation or on the too broad intermicellar spaces or on both. Progressive orientation and narrowing of the intermicellar spaces should take place during maturation. It is also likely that some new component enters the cortical layer during maturation.

[1] J. Runnström, Prot. *4*, 388 (1928).
[2] J. Runnström and L. Monné, Ark. Zool. *36* A, n:o 18 (1945).
[3] A. Monroy and Oddo A. Monroy, Boll. Soc. It. Biol. sper. *20*, 237 (1945).
[4] A. Monroy, Exper. *1*, 335 (1945).
[5] A. Monroy and G. Montalenti, Nature *158*, 939 (1946); Biol. Bull. *92*, 151 (1947).
[6] J. Runnström and L. Monné, Ark. Zool. *36* A, n:o 18 (1945).

[1] J. Runnström, Prot. *4*, 388 (1928).
[2] J. Runnström, Ark. Zool. *40*, A, n:o 19 (1948).
[3] L. O. Öhman, Ark. Zool. *36* A, n:o 7 (1945).
[4] A. Monroy, J. cell. a. comp. Physiol. *30*, 105 (1947).

It must be remembered indeed that RUNNSTRÖM *et al.*[1] have shown that the so-called "cortical granules" appear in the cortical layer only after maturation has been completed. WICKLUND[2] has failed to find any granules of alkaline phosphatase in the cytoplasm of sea-urchin oocytes. In mature unfertilized eggs granules appear which are located in the cortical layer. It is not certain whether these granules can be identified with the "cortical granules". On the other hand I have found that in sections of oocytes, ashed according to POLICARD, ashes are uniformously distributed throughout the whole cytoplasm, whereas in mature eggs they are clearly more accumulated in the cortical layer. It is evident that the accumulation of bivalent cations in the cortical layer may increase the mutual attraction among molecules, thus narrowing the intermolecular spaces.

The changes which the cortical layer of sea-urchin oocytes undergoes during maturation are, so to speak, the reverse of those observed at fertilization. RUNNSTRÖM indeed observed long ago[3] a colour change of the cortical layer at fertilization (observations with dark-field illumination) from orange-yellow to silver-white, i.e. the reverse of the one that takes place during maturation. In sea-urchin eggs of the Gulf of Naples, MONROY[4] and MONROY and MONTALENTI[5] observed that the cortical birefringence disappears at fertilization. That was explained as a result of a disarrangement in the submicroscopic structure of the lipo-protein cortical complex. The loss of bivalent cations which occurs at fertilization (ÖRSTRÖM and ÖRSTRÖM[6], MONROY ODDO[7]) may play a role in this process.

The cortical birefringence seems to be, therefore, the expression of a submicroscopic structure which is bound to the ripeness, i.e. to the fertilizability of the egg.

It is interesting to note that all these cortical phenomena occurring during maturation and fertilization in sea-urchin eggs from Naples, do not occur in the eggs of the Swedish west coast, as described by RUNNSTRÖM *et al.*[8] and as the present author was able to confirm during a stay at the Zoological Station Kristineberg, Sweden. The significance of these differences would be worth investigating.

The author wishes to express his indebtedness to Prof. J. RUNNSTRÖM for suggestions and advice.

A. MONROY

The Zoological Station of Naples, May 27, 1948.

Zusammenfassung

Die Kortikalschicht der Seeigeloozyten ist isotrop. Eine kortikale positive Doppelbrechung wird erst während der Reifung sichtbar. Am Anfang ist sie ganz schwach; der normale Zustand ist nach der zweiten Reifungsteilung erreicht. Die kortikale Doppelbrechung erscheint aber auch in den Oozyten durch Plasmolyse.

[1] J. RUNNSTRÖM and L. MONNÉ, Ark. Zool. *36*, A, n:o 18 (1945). – J. RUNNSTRÖM, L. MONNÉ, and E. WICKLUND, J. coll. Sci. *1*, 421 (1946).

[2] E. WICKLUND, Nature *161*, 556 (1948).

[3] J. RUNNSTRÖM, Acta Zool. *4*, 285 (1923).

[4] A. MONROY, Exper. *1*, 335 (1945).

[5] A. MONROY and G. MONTALENTI, Nature *158*, 939 (1946); Biol. Bull. *92*, 151 (1947).

[6] A. ÖRSTRÖM and M. ÖRSTRÖM, Prot. *36*, 475 (1941).

[7] A. MONROY ODDO, Exper. *2*, 371 (1946).

[8] J. RUNNSTRÖM, L. MONNÉ, and L. BROMAN, Ark. Zool. *35* A, n:o 3 (1943).

Fettsäuren aus dehydratisiertem Rizinusöl mit sog. Vitamin-F-Wirkung

Bei der Verseifung von dehydratisiertem Rizinusöl ergeben sich Gemische von Fettsäuren, welche zur Hauptsache aus 9,11- und 9,12-Linolsäure bestehen. Mengenmäßig überwiegt die Säure mit konjugierten Doppelbindungen. Möglicherweise sind auch noch strukturisomere Linolsäuren mit anderer Lage der Doppelbindungen in dem aus der Dehydratisierung erhaltenen Fettsäuregemisch enthalten, in welchem naturgemäß auch die übrigen im Rizinusöl enthaltenen Fettsäuren, wie Stearinsäure, Ölsäure, usw. vertreten sind. Über die geometrischen Isomerieverhältnisse dieser Linolsäuren ist nichts Näheres bekannt.

Die aus dem dehydratisierten Rizinusöl gewonnenen Fettsäuren bzw. die Linolsäuren, zeigten im Tierversuch, durchgeführt vom Schweizerischen Vitamininstitut in Basel, sog. Vitamin-F-Wirkung.

Das geprüfte Präparat stammte aus dehydratisiertem Rizinusöl Marke «Dienol» (konz. Schwefelsäure als Dehydratisierungskatalysator) und besaß folgende Daten:

Kp.$_{0,2}$ 187–188,5°C.
$n_{20}^{D} = 1{,}4739$

Säurezahl:	ber. 201,5	gef. 200,0
Jodzahl:		gef. 155,0
Molekulargewicht:	ber. 280,3	gef. 285,0
aktive Wasserstoffatome:	ber. 0,36%	gef. 0,36%
CH-Bestimmung: $C_{18}H_{32}O_2$	ber. C: 77,07%	H: 11,51%
	gef. C: 76,41%	H: 11,89%

UV-Spektrum: Hauptbande bei 2300 Å; $\log \varepsilon = 4{,}20$
Nebenbande bei 2700 Å; $\log \varepsilon = 2{,}25$

Die Bestimmung der Mikrohydrierzahl ergab keine Aufnahme von Wasserstoff. Möglicherweise wird die katalytische Hydrierung durch Spuren von Schwefel verhindert, welche während der Dehydratisierung durch Reduktion des Schwefelsäurekatalysators entstanden sind.

Die Prüfung auf sog. Vitamin-F-Wirkung ergab folgende Werte:

perorale Applikation: 1 g entspricht 358 mg Linolsäure;
perkutane Applikation: 1 g entspricht 270 mg Linolsäure.

A. C. MUHR

Wissenschaftliches Laboratorium der Öl- und Chemie-Werk-AG., Hausen bei Brugg, den 2. Juni 1948.

Summary

The fatty acids from dehydrated castor oil, mainly consisting of 9,11- and 9,12-linoleic acid, show in biological tests vitamin effects similar to those of the so-called essential fatty acids.

Dosage de la streptomycine par la méthode des dilutions appliquée à *Klebsiella pneumoniæ* N_0 41 en milieu synthétique de Monod

Observation préliminaire

Souche et technique. Klebsiella pneumoniæ N° 41, provenant de la N.C.T.C[1]., conservée sur gélose, souche hautement qualifiée pour le dosage de la streptomycine[2]. Technique des dilutions classique: on ajoute au milieu des

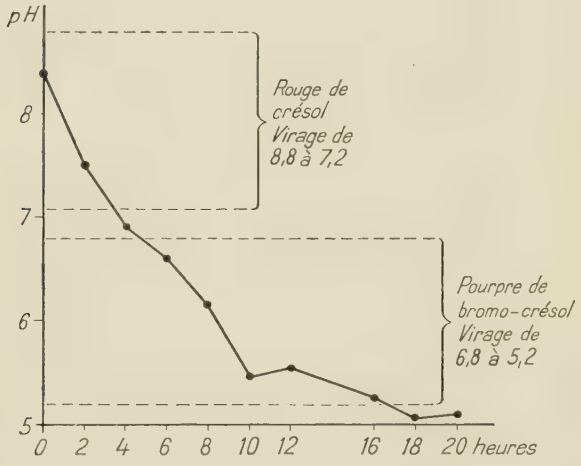
[1] N.C.T.C. National Collection of Type Cultures. Londres.

[2] E. ALTURE-WERBER et L. LOEWE, Proc. Soc. exp. Biol. Med., *63*, 277 (1946).

quantités décroissantes de streptomycine, et on note le taux inhibiteur limite d'après le numéro d'ordre du tube précédant immédiatement le premier tube où vire un indicateur coloré, virage traduisant l'acidification du milieu par la fermentation d'un sucre.

Milieu d'entretien et de dosage. Milieu S de Monod[1]. On utilise la saccharose parce que non réducteur[2,4]. On ajuste le p_H de 9 à 9,5 parce que l'acidité a pour effet d'augmenter le taux inhibiteur limite (voir plus loin, et [3]). On n'a pas étudié l'action antagoniste du tampon phosphatique[4].

Entretien de la souche. Effectué sur le milieu susdit, à raison d'un large réensemencement toutes les 24 h environ, à partir d'un implantat initial important. Plusieurs passages sont nécessaires, tant pour éliminer l'implantat initial (et ainsi opérer en milieu synthétique défini), que pour adapter la souche à la nouvelle ambiance.



Observation. Dans ces conditions, et à raison de 2 cm³ de milieu neuf pour 0,5 cm³ de saccharose à 20% et 0,5 cm³ d'une culture de pneumobacille de 12 à 24 h du 30e au 32e passage sur S, les taux inhibiteurs limites sont de 0,1 γ/cm³ à p_H 8,8[5], de 0,15 γ/cm³ à p_H 7,9, de 0,3 γ/cm³ à p_H 6,8, taux calculés en microgrammes de base pure à partir du complexe cristallisé $CaCl_2$ de Merck[6].

Avec un indicateur coloré adéquat, à p_H de virage proche du p_H initial du mélange (rouge de crésol[7] pour un p_H de 8,8 au départ), on effectue les mesures en 2 h (voir figure).

En résumé, on exalte le pouvoir fermentatif de la souche *Klebsiella pneumoniæ* N° 41 par le repiquage quotidien sur milieu synthétique S de Monod, ce qui permet ensuite des dosages très rapides par la méthode des indicateurs colorés de p_H. Des recherches ultérieures montreront si cette méthode est applicable au dosage de la streptomycine dans les humeurs.

V. Bonifas et Y. Chesni

Institut d'hygiène, Genève, le 8 juillet 1948.

[1] J. Monod, Recherches sur la croissance des cultures bactériennes (Hermann, Paris 1942).

[2] G. Sykes et M. Lumb, Nature *158*, 271 (1946).

[3] S. A. Waksman, Les Antibiotiques (Masson, Paris 1947).

[4] S. A. Waksman, E. Bugie et A. Schatz, Proc. Staff. Mayoclin., *19*, 537 (1944). – G. Werner, communication orale.

[5] p_H initial du mélange, mesuré au potentiomètre de Beckman.

[6] Streptomycine déposée dans les tubes au moyen de la seringue micrométrique Agla, à partir d'une solution à 100 γ/cm³ dans de l'eau distillée alcaline.

[7] Solution à $^1/_{5000}$, à raison de 4 gouttes par tube.

Zusammenfassung

Klebsiella pneumoniae Nr. 41 wird in einem leicht alkalischen, synthetischen Medium mit Zusatz von Saccharose und einem Indikator (z. B. Kresolrot) wachsen gelassen. Durch Spaltung des Zuckers wird die Reaktion nach der sauren Seite verschoben. Das bei einer bestimmten Streptomycin-Konzentration eben noch stattfindende Wachstum der *Klebsiella* kann nach etwa 2 Stunden am Umschlag des Indikators erkannt werden.

Nouvelle méthode de mesure de la concentration du radio-brome dans le matériel biologique

La méthode de mesure de l'activité des organes due au Br*, dérivée de celle utilisée par P. Sue[1] pour l'I*, s'étant révélée dans quelques cas peu fidèle, nous avons essayé d'y remédier en procédant de façon entièrement différente. En principe, il s'agit de dissoudre le matériel biologique (tissus, organes, organismes) dans un solvant approprié, puis de précipiter dans cette dissolution le Br* sous forme de BrAg.

Le corps chimique dont on veut suivre le métabolisme et dans lequel le Br* est engagé en tant qu'indicateur commande en partie le choix du dissolvant. De même aussi y a-t-il intérêt à ne pas choisir d'emblée les acides forts susceptibles de déplacer Br* sous forme de Br^{2*} volatile.

Nous avons travaillé avec le triphényléthylène bromé (TE Br), hormone œstrogène de synthèse (Berger et coll.[2]). En lieu et place du Br $^{81}_{35}$ stable, nous avons utilisé le Br $^{82}_{35}$ (34 H) obtenu par irradiation neutronique du bromure d'éthyle au cyclotron du Collège de France. Le Br* se combine très facilement au triphényléthylène (réaction d'addition) et la liaison Br-triphényléthylène est très forte. Après de nombreux essais de rupture de cette liaison avec diverses substances, le choix définitif s'est porté sur une solution dans l'alcool à 90° de KOH (5 N) agissant à l'ébullition. Dans ces conditions, l'expérience a montré que, pour une durée d'ébullition de 1 h, les organes étaient entièrement dissout et la saponification du TE Br complète. Pour éviter l'évaporation de l'alcool on procède sous réfrigérateur à reflux.

Les différentes opérations de cette méthode se déroulent de la façon suivante:

1° Prélever les organes qui sont immédiatement lavés dans de l'eau et le chloroforme pour éliminer le sang ou les liquides organiques qui y adhèrent.

2° Peser les organes.

3° Introduire les organes dans des ballons contenant 10 cm³ de la solution alcoolique de KOH (5 N) et 2 cm³ de solution d'entraîneur (solution de NaBr 10 g dans 100 cm³ d'eau distillée). (L'adjonction d'entraineur permet d'obtenir une masse déterminée de précipité facile à manipuler ultérieurement, ce qui ne serait pas le cas sans cela).

4° Fixer les ballons sous le réfrigérant à reflux et chauffer à l'ébullition pendant 1 h. au moins.

5° Interrompre le chauffage et laisser refroidir.

6° Ajouter à chaque ballon 10 cm³ d'eau distillée, puis quelques gouttes de tournesol.

7° Neutraliser rapidement la solution alcaline jusqu'à virage du tournesol par NO_3H (solution de NO_3H conc. diluée de moitié).

8° Et ajouter immédiatement alors 5 cm³ au moins de NO_3H en excès. On peut aussi ajouter en une fois 10 cm³ de la solution NO_3H diluée de moitié. (L'expérience a montré que l'excès de NO_3H ainsi ajouté favorisait la précipitation de AgBr d'une part, empêchait la précipitation simultanée des protéines en solution d'autre part.)

[1] P. Sue, J. Chim. Phys. *38*, 123, 148 (1941).

[2] P. et R. Daudel, M. Berger, Ng Ph. Buu-Hoi et A. Lacassagne, Exper. *2*, 70 (1946).

9° Précipiter BrAg par adjonction de 5 cm³ d'une solution de NO_3Ag (20 g dans 100 cm³ d'eau distillée).

10° Centrifuger les précipités obtenus. Il y a intérêt à utiliser pour cela des tubes de centrifuge à fond amovible type Sue – qui permettent de récupérer beaucoup plus facilement et plus rapidement les précipités. La filtration des précipités est souvent très longue et entraîne des pertes de matières plus importantes.

11° Sécher à l'étuve à 90–100° les précipités qui ont été portés sur verre de montre.

12° Remplir les porteurs avec une quantité constante et connue des précipités secs et mesurer l'activité.

L'ensemble de ces opérations ne demande pas plus de 3 h. pour 8 organes étudiés simultanément lorsqu'on dispose d'une série de 8 réfrigérateurs. Pour des mesures quantitatives absolues, il est nécessaire de disposer d'un *étalon* formé de la substance marquée dont on suit le métabolisme. Dans notre cas, après avoir obtenu le TEBr*, on en prélève une certaine quantité qui est pesée très exactement. On peut alors enrober la substance dans une quantité comme BrAg inactif (on malaxe les deux corps sur un verre de montre avec un pilon de mortier) ou aussi et mieux, on place la quantité bien déterminée de TEBr* dans un ballon contenant la solution alcoolique de KOH; on fait alors subir à cet échantillon toutes les manipulations déjà décrites. Finalement, le Br* de l'étalon se trouve enrobé dans le précipité de BrAg comme celui des organes étudiés. Connaissant le poids du TEBr* employé comme étalon, le poids du précipité de BrAg obtenu finalement et l'activité de ce précipité, il est aisé de calculer le poids du TEBr* contenu dans chaque organe.

Selon que l'on désire une grande sensibilité ou une grande précision on pourra alors utiliser une méthode de mesure sous faibles ou fortes[1] épaisseurs.

Du point de vue du rendement de la méthode, nous avons vérifié que le 91,5% en moyenne de l'activité introduite dans les organes se retrouvait finalement dans le précipité avec une erreur moyenne sur le rendement de 4,5%.

Il semble que cette nouvelle méthode puisse être considérée dans son principe et ses applications comme une méthode très générale pour l'emploi des radio-indicateurs en biologie.

P. Daudel, S. Neukomm, E. Lesein, L. Henriet et R. Daudel

Institut du Radium, Laboratoire Curie, Paris, le 7 mai 1948.

Summary

Description of a new method for extraction and measurement of radio-bromine in biological material. This method was especially adapted for the study of triphenylethylene bromine, synthetic estrogen. It seems to be utilizable in many other problems.

[1] M. Haissinsky et B. Pullman, J. de Physique *8*, 33 (1947).

Der Einfluß der Temperatur des Auges auf die spektrale Empfindlichkeitskurve

Auf Grund theoretischer Überlegungen wurde erwartet, daß die Empfindlichkeit des Auges temperaturabhängig wäre. Hierüber wird demnächst ausführlicher an anderer Stelle berichtet werden. Kurz zusammengefaßt, handelt es sich um folgendes: Die kleine Energie der «roten Lichtquanten» würde zur Zerlegung eines Moleküls der lichtempfindlichen Substanzen nicht genügen. Die *Wärmebewegung* der Moleküle könnte aber die fehlende Energie liefern. Deshalb müßte die Empfindlichkeit des Auges für *rotes* Licht bei *höherer* Körpertemperatur größer sein. Die Genauigkeit von absoluten Empfindlichkeitsmessungen ist nicht groß. Deshalb wurden die Helligkeiten von zwei spektralen, roten Lichtern, nämlich 660 und 730 mμ miteinander verglichen. Bei 730 mμ soll der Einfluß größer sein als bei 660 mμ.

Das Licht wurde von einem Farbenmischapparat geliefert, dessen Aufbau demnächst ausführlicher beschrieben werden wird. Es wurden zwei verschiedene Versuchsanordnungen verwendet. In den ersten Meßreihen bestand das Photometerfeld aus zwei Hälften, die mit den betreffenden Wellenlängen beleuchtet wurden. Die Versuchsperson mußte auf gleiche Helligkeit einstellen. Es zeigte sich hierbei, daß unter den recht ungünstigen Versuchsbedingungen leicht systematische Fehler auftraten. Darum wurde dieses Verfahren aufgegeben; statt dessen wurden die zwei Wellenlängen im Flimmerphotometer verglichen. (Bei dieser Methode werden die beiden Farben abwechselnd auf ein und demselben Feld dargeboten.)

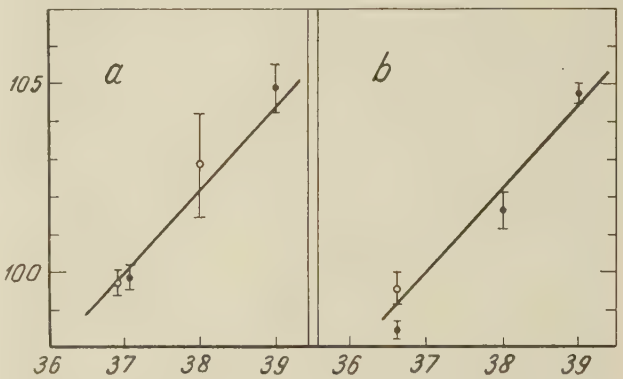


Abb. 1. Einfluß der Temperatur auf das Helligkeitsverhältnis zwischen den Wellenlängen 660 und 730 mμ. *Ordinate:* Weite des Spaltes bei 660 mμ. Ausgezogene Linien: berechnet.
a Verfasser (deuteranomal), *b* deuteranop,
o steigende Temperatur, • abnehmende Temperatur.

Die Temperatur der Versuchsperson wurde durch ein heißes Bad von ungefähr 45°C erhöht. Die Temperatur in der Mundhöhle stieg dann in ungefähr 20 Minuten auf 39°C; sie wurde sorgfältig mit Hilfe eines Thermometers bestimmt.

Als Versuchspersonen wurden Farbenblinde, bzw. Farbenschwache gewählt. Bei einem farbentüchtigen Auge könnte die spektrale Empfindlichkeitskurve durch relative Änderungen der Beiträge der drei von Helmholtz angenommenen Rezeptoren beeinflußt werden. (Vgl. die demnächst erscheinenden, einschlägigen Untersuchungen des Verfassers[1].) Person *a* (= Verfasser) war deuteranomal, *b* deuteranop. Es wurde zunächst sichergestellt, daß ihre Empfindlichkeitskurve unter gewöhnlichen Versuchsbedingungen unveränderlich ist.

In der Abbildung sind die Resultate für diese zwei Versuchspersonen wiedergegeben. Das Photometer war, bei normaler Temperatur, für beide Versuchspersonen übereinstimmend auf 100 eingestellt. Die eingezeichneten Fehlergrenzen wurden auf Grund der bekannten Formel

$$\alpha = \sqrt{\frac{\Sigma\, \Delta\, x^2_i}{n\,(n-1)}}$$

berechnet. Hierbei bedeutet Δx_i die Abweichung der i-ten Einstellung vom Mittelwert. Es wurden bei jeder

[1] Hl. de Vries, Physica *14*, 319 (1948).

Temperatur wenigstens 15, in einigen Fällen sogar 30 Messungen vorgenommen. Nur ein Punkt auf der Kurve *b* (38°C, Mittelwert 103,7±0,7) wurde fortgelassen. Es ergab sich nämlich, daß die Versuchsperson, gestört durch die hohe Temperatur, fortwährend offensichtlich falsche Einstellungen machte. (Sie lagen höher als die Mitte zwischen den beiden Stellungen, bei denen das Flimmern auftrat.) Darum wurde dieser Fehler bei Bestimmung der nächsten Punkte so gut als irgend möglich vermieden. Die ausgezogenen Linien entsprechen den theoretischen Berechnungen. Die Übereinstimmung ist also recht gut.

Hl. de Vries

Natuurkundig Laboratorium der Rijksuniversiteit, Groningen, den 18. März 1948.

Summary

The influence of the temperature of the eye on the spectral distribution of its sensitivity was studied. The leading idea was that the small long-wave light quanta could only decompose a molecule of the photochemical substances if this molecule had already a sufficient thermal energy. One must therefore expect the sensitivity for long wavelengths to be higher at high temperatures; moreover this influence of temperature is most pronounced for the longest wavelengths. In the measurements the sensitivity for the wavelengths of 660 mμ and 730 mμ were compared *with each other*. In the accompanying figure the slit width of the apparatus at 660 mμ is shown as a function of temperature. The experimental points are close to the lines which were predicted by the theory.

Der Einfluß der Nebenniere auf die Kreislaufwirkung des Adrenalins

Wird die Durchblutungsgröße in verschiedenen peripheren Gefäßgebieten mit Hilfe der Reinschen Thermostromuhr (Rein[1]) am uneröffneten Gefäß *in situ* gemessen, so verursachen verschiedenste kreislaufaktive Substanzen jeweils charakteristische Durchblutungsreaktionen (Meier[2]). So steigert intravenös injiziertes Adrenalin – in einem bestimmten Dosenbereich – die Durchflußmenge durch die A. femoralis der Katze, der Spinalkatze und des Hundes, wobei diese Zunahme des Stromvolumens die Blutdruckwirkung längere Zeit überdauern oder erst sekundär einsetzen kann (Abb. 1).

Werden beim Hund beide Nebennieren restlos entfernt, so wird der Durchfluß durch die A. femoralis durch Adrenalin gegenüber dem normalen Tier im entgegengesetzten Sinne verändert (Abb. 2). Der allgemeine arterielle

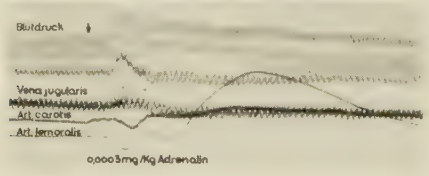


Abb. 1. Hund. Urethannarkose. Beim Pfeil i.v. Injektion von 0,3 γ/kg Adrenalin. Registriert sind der arterielle Druck in der rechten A. carotis comm., der venöse Druck in der linken V. jugularis und die Durchflußmenge in der A. femoralis dextra und in der A. carotis comm. sinistra. Ausschlag der Thermostromuhrkurven nach oben bedeutet Zunahme, nach unten Abnahme des Stromvolumens. Zeitmarkierung: 15 Sek.

[1] H. Rein, Erg. Physiol. *45*, 514 (1944).
[2] R. Meier, Schweiz. med. Wochenschr. *76*, 860 (1946).

Blutdruck und die Blutdruckwirkung des intravenös injizierten Adrenalins werden in den ersten Stunden nach der Adrenalektomie nicht oder nur unwesentlich und qualitativ inkonstant beeinflußt. Die Umkehr der Adrenalinwirkung auf die periphere Durchblutung ist nicht bedingt durch die allgemeinen Versuchsbedingungen. Intravenös infundiertes Adrenalin, in einer Dosis, die den allgemeinen Blutdruck nicht verändert oder in einer Dosis, die den arteriellen Druck während längerer Zeit steigert, ist nicht imstande, die durch die Adrenalektomie entstandene inverse Durchblutungsreaktion wiederherzustellen.

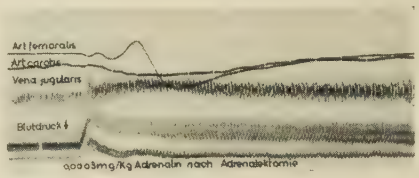


Abb. 2. Gleiches Tier wie in Abb. 1 nach beidseitiger Adrenalektomie. Legende wie bei Abb. 1.

Wir vermuteten deshalb, daß in der Nebenniere Stoffe gebildet werden, die für die untersuchte periphere Gefäßwirkung des Adrenalins bestimmend sein könnten.

Eine Beteiligung der Rinde erscheint als nicht wahrscheinlich; Percorten-Glykosid (Ciba) 50 mg/kg i.v. war ohne Einfluß.

Zusatz von Arterenol, das nach Euler[1] u.a. mit dem Sympathin identisch ist, besitzt diese verlangte komplementäre Wirkung. Während der i.v. Infusion einer sehr geringen Menge Arterenol – die den arteriellen Druck nicht verändert – wird die Durchblutungsreaktion der A. femoralis auf Adrenalin wieder gleich wie vor der Adrenalektomie gefunden (Abb. 3). Die Wirkung des Ar-

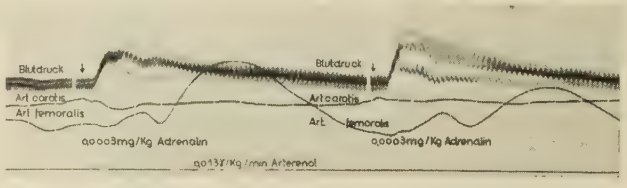


Abb. 3. Gleiches Tier wie in Abb. 2. Wirkung von 0,3 γ/kg Adrenalin bei i.v. Infusion von Arterenol. Legende wie bei Abb. 1.

terenols kann nach der Infusion unter Umständen lange andauern. Weitere Untersuchungen, die wir vornehmen, sollen zeigen, welchen anderen Stoffen diese beschriebene Wirkung zukommt, ferner ob es sich um eine primäre Arterenolwirkung handelt, oder ob durch das Arterenol sekundäre endogene humorale oder andere Mechanismen in den peripher muskulären Gefäßen aktiviert oder umgestimmt werden. Die spezifizierten Befunde werden *in extenso* an anderer Stelle dargelegt.

R. Meier und H. J. Bein

Wissenschaftliche Laboratorien der Ciba AG., Basel, den 2. Juli 1948.

Summary

Traces of nor-adrenaline restore the vascular action of adrenaline altered in epinephrectomized dogs to the reaction of the normal animal. Therefore it is claimed that the adrenals discharge one or several substances into the blood stream, which are necessary for the usual peripheral vascular action of adrenaline. Further investigations are in progress.

[1] U. S. v. Euler, Acta physiol. Scand. *12*, 73 (1946).

DISPUTANDA

Über den Föhn

In seiner Arbeit *Neuere Anschauungen über die Meteorologie und Klimatologie des Föhns* in Experientia, Vol. III/10, 1947, schreibt F. PROHASKA, daß «der Fragestellung nach dem Warum des Absteigens des Föhns zu einseitig die Aufmerksamkeit geschenkt wurde, dagegen unberücksichtigt blieb, wieso der Föhn trotz großer Windgeschwindigkeit in der Höhe nur sehr langsam in das Tal hinuntersteigt, oder oft tagelang nur in der Höhe weht, ohne bis zum Talboden durchzudringen».

Nach unserer Auffassung ist die Frage nach dem Warum des Absteigens die wichtigste, denn kein anderer schlecht, der Höhenwind biegt nur wenig gegen das Tal hinab, bleibt also in der Höhe, bis gewisse Bedingungen die Saugwirkung verbessern, z. B. bei Beschattung der Talhänge, oder bei Ansammlung von Kaltluft im Talgrund bei nächtlicher Ausstrahlung, oder bei Steigerung der Windstärke in der Höhe (Abb. 1, oben).

Drei Theorien versuchen das Herabsteigen des Föhns zu erklären, kurz gefaßt folgende:

A. Theorie von FICKER[1]: Der Abfluß von Kaltluft am Talgrund veranlaßt Nachströmen der Luft vom Gebirgskamm zum Talgrund.

B. Theorie K. FREY[2]: Das Auftreten von baroklinalen Temperaturfeldern bewirkt den Absturz des Höhenwindes als Föhn.

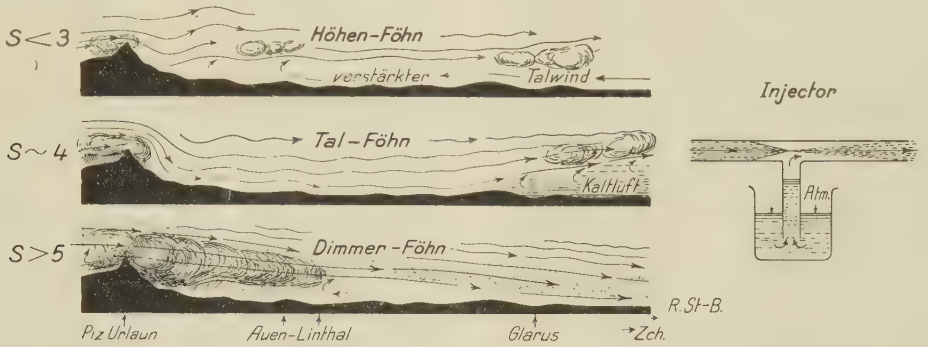
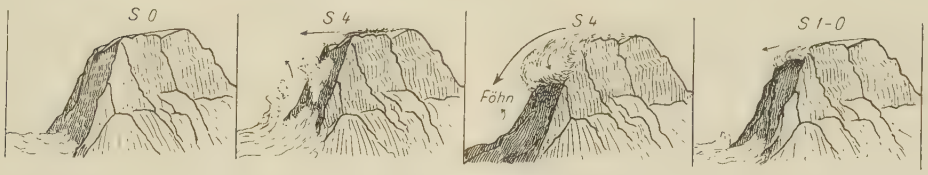


Abb. 1.



Föhnpause Wiedereinsatz Absturz des Föhns Ende des Föhns

Abb. 2. Höhensüdwind. Das Ende eines kurzen, intermittierenden Föhns am Tödi, beobachtet am 12. September 1933 vom Geißbützistock aus.

Wind hat in dieser Beziehung so charakteristische Eigenschaften wie der echte Föhn. Er läßt die tiefeingeschnittenen Talhintergründe nicht im Windschutz, wie es bei jedem anderen Wind natürlicherweise der Fall wäre, sondern der Föhn fällt steil und mit Heftigkeit in diese Talgründe hinab, sobald der Höhenwind die gleiche Richtung des Tallaufes hat, und er verläßt sehr oft nach kurzem Lauf den nämlichen Talboden, indem er an Hindernissen, wie z. B. Kaltluft, querstehende Talriegel usw. wieder in die Höhe steigt. Nur bei Dimmerföhn, also bei extrem starkem Höhenwind, bleibt der Talwinkel im natürlichen Windschutz und berührt der Föhnluftstrom erst weiter talauswärts den Boden (Abb. 1, unten). Die Bora ist bekanntlich auch ein Fallwind, der jedoch Warmluft vom Boden abhebt und nicht mehr in die Höhe geht, sondern unten durch weiterströmt.

Zur zweiten Frage PROHASKAS ist zu sagen, daß diese schon längst beantwortet wurde, u.a. in *Neue Untersuchungen über den Föhn in den Schweizer Alpen*, Denkschriften SNG. 1942, S. 259/60. Der Höhenwind steigt nur so tief und so rasch zu Tal, als die Wirkung seiner dynamischen Saugkraft das gestattet. Ist zum Beispiel der Höhenwind zu schwach, dann ist auch seine Saugwirkung gering, genau wie beim technischen Injektor (Abb. 1, rechts), welcher schlecht funktioniert, wenn der Dampfdruck des Strahls zu schwach ist, aber auch schlecht, wenn dieser zu stark ist (Dimmerföhn!). Kommt dem Höhenwind warme Luft vom Talgrund herauf entgegen, dann ist die Saugwirkung wiederum

C. Theorie R. STREIFF-BECKER[3]: Der Höhenwind erzeugt in gleichgerichteten Talhintergründen in Lee oben durch dynamische Saugwirkung eine Luftverdünnung, in welche er durch das Gewicht der überlagernden Atmosphäre hinabgebogen wird.

PROHASKA schreibt weiterhin: «Somit dürfte nur eine Zusammenfassung der Anschauungen von v. FICKER und K. FREY allgemein für den Südföhn der Nordalpentäler Geltung haben», und er nimmt außerdem an, daß STREIFF «in der passiven Luftströmung (dem Inversionswirbel) die Hauptursache für das Heruntersteigen des Föhns erblicke, wie H. WILD». Das ist nun ein Irrtum, denn STREIFF schreibt nicht den Wirbeln im Sinne von H. WILD[4], sondern der Saugwirkung (Injektor) die Hauptursache zu, dem Auftreten von Solenoidfeldern nach K. FREY eine kräftige Mitwirkung und in dritter Linie dem Vorkommen von Kaltluft im Talgrund, ob diese nun ruhend sei, oder im Abfluß begriffen, im Sinne von v. FICKER. Gegen die Theorien A und B als allein wirksame, lassen sich viele Gründe anführen, die hier zu

[1] H. v. FICKER, Innsbrucker Föhnstudien, I u. IV. Denkschriften der Wiener Akademie (1904/06), Bd. 73 und 85.

[2] KARL FREY, Zur Entwicklung des Föhns, Verh. SNG. (1944).

[3] R. STREIFF/BECKER, Neue Untersuchungen über den Föhn in den Schweizer Alpen. Denkschriften der SNG. (1942), Bd. LXXIV., Abh. 4.

[4] H. WILD, Über den Föhn. Denkschriften der SNG. (1901), Bd. XXXVIII.

wiederholen unnötig sind. Wer die oben zitierte Publikation in den Denkschriften SNG., 1942, gründlich liest, findet sie dort angegeben; sie sind noch nicht widerlegt worden. Viel besser scheint es uns zu sein, nicht vorwiegend theoretische Erwägungen anzustellen, sondern persönliche Beobachtungen im Feld zu machen, und zwar nicht nur vom bequemen Talgrund aus, sondern auch oben auf den Gebirgskämmen der vom Föhn am häufigsten befallenen Täler. Die Theorie C ist wohl von einigen Meteorologen abgelehnt, jedoch nicht widerlegt worden. Die Saugwirkung eines bewegten Luftstroms ist nicht leicht durch mathematische Rechnung oder durch Messung mittels Instrumenten zu erfassen, sie ist aber dem Ingenieur und besonders dem Aerodynamiker aus praktischer Erfahrung heraus leicht begreiflich. Sie kann im Hochgebirge direkt beobachtet werden (vgl. Abb. 2) und in günstigen Fällen auch photographiert werden. Photograph H. Schönwetter in Glarus ist es gelungen, von Braunwald aus die Entwicklung einer Föhnmauer am Tödi kinematographisch aufzunehmen. Eine Kopie davon befindet sich im Geographischen Institut der ETH. in Zürich.

R. Streiff-Becker

Zürich, den 18. Februar 1948.

Nouveaux livres - Buchbesprechungen - Recensioni - Reviews

Einführung in die Dynamik von Sternsystemen

Von E. von der Pahlen

Lehrbücher und Monographien aus dem Gebiete der exakten Wissenschaften, astronomisch-geophysikalische Reihe, Bd. I. 240 Seiten, 20 Abbildungen (Verlag Birkhäuser, Basel 1947) (Fr. 36.—)

Das 18. und 19. Jahrhundert stand auf dem Gebiete der theoretischen Astronomie ganz im Zeichen des Ausbaus der Himmelsmechanik, und die Theorie der Planetenbewegungen wurde damit zur exaktesten Naturwissenschaft überhaupt. Die Astronomie des 20. Jahrhunderts entwickelte sich dagegen immer mehr zu einer Astrophysik; die klassische Astronomie trat etwas in den Hintergrund. Seit etwa zwei Jahrzehnten ist nun aber ein neuer Zweig der theoretischen Astronomie begründet worden, die Dynamik der Sternsysteme, der nicht nur den Astronomen in seinen Bann zieht, sondern auch das Interesse der Mathematiker und theoretischen Physiker in Anspruch nehmen darf, und der die Mathematik in ähnlicher Weise wie die Himmelsmechanik zu befruchten in der Lage wäre. Es ist deshalb ein großes Verdienst von der Pahlens und des Verlags Birkhäuser, eine Einführung in dieses Gebiet herausgegeben zu haben.

Während wir es im Planetensystem mit einer kleinen Anzahl von Körpern zu tun haben, deren Bewegung vor allem durch den Zentralkörper, die Sonne, beherrscht werden, stellt das Sternsystem eine große Zahl größenordnungsmäßig gleicher Massen dar. Die Berechnung der Bahn eines einzelnen Sterns bietet unüberwindliche Schwierigkeiten und beansprucht zudem kein größeres Interesse. Es sollen vielmehr Gesetzmäßigkeiten der Bewegung ganzer Sterngruppen erfaßt werden. Im Gegensatz zur Theorie des Planetensystems treten deshalb statistische Untersuchungen in den Vordergrund, die nach neuen Methoden rufen.

Von der Pahlen hat nicht versucht, die Theorie der Sternsysteme nach einem einheitlichen Gesichtspunkt darzustellen. Dieses Unterfangen wäre sicher in Anbetracht der im Stadium der Entwicklung befindlichen Theorie auch verfrüht gewesen. Er stellt vielmehr die Grundzüge der verschiedenen Forschungsrichtungen dar, um der Weiterentwicklung nicht vorzugreifen. Seine Darlegungen sind bewußt breit gehalten, um Mißverständnisse in den Grundlagen nach Möglichkeit auszuschließen. Der Gefahr, das rein Theoretische überwuchern zu lassen, begegnet er durch fortwährenden Hinweis auf die empirischen Gegebenheiten.

Das Buch gliedert sich in zwei Teile, die allgemeine Theorie und die Anwendung auf konkrete Sternsysteme. Eine allgemeine Theorie der Dynamik der Sternsysteme hat zuerst zu untersuchen, welche Rolle Zusammenstöße und Begegnungen im Sternsystem spielen. Im Gegensatz zu einem gewöhnlichen Gas, das gerade durch solche Zusammenstöße beherrscht wird, stellt man fest, daß im «Sterngas» diese Zusammenstöße und Begegnungen kaum in Betracht fallen. Im I. Kapitel über das Sterngas wird diese Vorfrage abgeklärt und die Grundgleichung der Stellardynamik, eine verallgemeinerte Kontinuitätsgleichung, aufgestellt. Sie steht in Analogie zur Boltzmannschen Gleichung der Gastheorie.

Im II. Kapitel über das Sternsystem werden die Methoden zur Lösung dieser linearen partiellen Differentialgleichung erster Ordnung mit Hilfe der Charakteristikentheorie gegeben. Der Verfasser setzt vor allem die Beziehung zwischen den Charakteristiken und den Bahnkurven sowie deren Bedeutung für die Sternsysteme ins klare Licht.

Im zweiten Teil über die konkreten Sternsysteme wird im III. Kapitel auf das galaktische System eingegangen. Nachdem die empirischen Tatsachen wie die räumliche Verteilung der Sterne und ihre Bewegungen auseinandergesetzt worden sind, wird die von Oort und Lindblad begründete Rotationstheorie ausführlich behandelt. Diese Rotationstheorie vermag eine Reihe von Erscheinungen im Milchstraßensystem außerordentlich gut zu erklären. Eine genauere Analyse zeigt aber doch wesentliche Unstimmigkeiten auf, für die zur Hauptsache Abweichungen von dem vorausgesetzten stationären Zustand verantwortlich gemacht werden müssen.

Die Abweichungen von der Stationarität spielen aber vor allem im IV. Kapitel bei der Behandlung der außergalaktischen Sternsysteme eine wesentliche Rolle. Von der Pahlen bespricht in diesem Kapitel die sehr umfangreichen, interessanten Abhandlungen Chandrasekhars, die neben den diesbezüglichen Arbeiten Lindblads u. a. Erklärungsmöglichkeiten für das immer noch ungelöste Rätsel der Spiralgestalt der außergalaktischen Nebel erkennen lassen.

In seinen Schlußbetrachtungen streift der Verfasser noch einige Fragen über Unter- und Übersysteme, über die Kugelsternhaufen und die Metagalaxien und schließlich noch über das kosmologische Problem.

Das ganze Buch ist außerordentlich leicht verständlich geschrieben und erleichtert in großem Maße das Eindringen in dieses nicht sehr einfache Gebiet der modernen Astronomie. Es ist auf den neuesten Stand der Forschung gebracht, was während der letzten Kriegs- und Nachkriegsjahre, in welchen das Buch entstand, nicht immer leicht zu erreichen war. Es darf vielleicht gesagt werden, daß der Referent einer etwas anderen Gliederung des Stoffes den Vorzug gegeben hätte. Von der Pahlen betont die Verschiedenheit der Methoden der Charakteristikentheorie und derjenigen Chandrasekhars, die im Spezialfall auf Oort zurückgeht, und die etwa der Lösung einer Differentialgleichung durch Potenzreihenansatz entspricht, wobei aber bei der ersten Methode die Gestalt des Potentials vorgegeben werden muß, während es in der zweiten mitbestimmt wird. Trotzdem wäre es u.E. vorzuziehen, die zweite Methode im Zusammenhang mit dem II. Kapitel zu behandeln und für das IV. Kapitel nur das für die außergalaktischen Systeme charakteristische Auftreten der verschiedenen Klassen von Spiralen zu reservieren. Die vorliegende Gliederung mag durch den Umstand bedingt worden sein, daß man die erste Methode vorzüglich auf das Milchstraßensystem anwandte, die zweite dagegen mehr auf die extragalaktischen Nebel. Diese Trennung wird in Zukunft aber nicht mehr so stark in Erscheinung treten.

Die drucktechnische Ausführung ist sehr gut. In der Fußnote auf Seite 210, Zeile 8 von unten, ist ein Passus einzusetzen. Es sollte dort heißen:

$$\text{«}u,\ \mu = \dot{x}\ x = x'\ \Phi^2 = \Phi\left(\xi' - \frac{\Phi'}{\Phi}\ \xi\right)$$

und ebenso für v und w, wo die Komponenten $\Phi'/\Phi\ \xi$ usw. der Geschwindigkeit des lokalen Zentroids einer Expansion (oder Kontraktion) entsprechen», wie mir freundlicherweise vom Verfasser mitgeteilt worden ist.

M. Schürer

Elektrochemie

I. Teil, Theoretische Grundlagen

Von Anton Stieger

Mit 23 Abbildungen, 138 Seiten.
(Verlag Rascher & Cie., Zürich 1947) (Fr. 7.50)

Der Verfasser gliedert diesen ersten Teil in die drei Abschnitte über die Grundvorstellungen der Elektrochemie, die Ionenreaktionen und die Ionengleichgewichte und die Elektroden. Er will dem interessierten Leser, in Abweichung von der historischen Entwicklung, eine möglichst anschauliche Einführung in die Elektrochemie geben auf Grund des atomaren Aufbaues. Die Lösung dieser Aufgabe ist dem Verfasser gut gelungen. Was man als einen besonderen Vorzug ansprechen darf, ist der Umstand, daß an die theoretische Ableitung stets das praktische Beispiel angefügt wird. Der Verfasser begnügt sich nicht, die Zustände und Reaktionen der Ionen oder ihre Wechselwirkungen mit ihren Lösungen darzulegen, sondern er rechnet auch mit den gewonnenen Größen und er gibt damit dem Interessenten praktisch etwas in die Hand. Man darf füglich auf das zweite Bändchen über die physikalischen Eigenschaften der Elektrolytlösungen gespannt sein und hoffen, daß es in ebenso guter äußerlicher Ausstattung erscheinen werde wie dieser vorliegende 1. Teil.

R. Bertschinger

Die historischen Grundlagen der intravenösen Injektion

Ein Beitrag zur Medizingeschichte des 17. Jahrhunderts.

Von H. Buess. 208 Seiten, 4 Abbildungen
(Sauerländer & Co., Aarau 1946)

Zunächst sei auf den sinnreichen Aufbau dieser Arbeit hingewiesen. Nach einer kurzen Lokalisation in der Zeit macht uns der Autor mit den Quellen zur Frühgeschichte der intravenösen Injektion bekannt. Er stellt uns dann die Anwärter auf die Erfinderehre kritisch vor, wobei auch in besonders glücklicher Weise versucht wird, die Persönlichkeit von Christopher Wren, Johann Daniel Major, Johann Sigismund Elsholtz und Carlo Fracassati zu charakterisieren. Anschließend befaßt sich der Autor mit der intravenösen Injektion als Versuch zu therapeutischen Zwecken. Es folgt ein Kapitel «Die Erfindung der intravenösen Injektion im Urteil der Medizingeschichte». Von neueren Werken über Medizingeschichte könnte hier noch die *Histoire générale de la Médecine* von Laignel-Lavastine (Paris 1938) erwähnt werden, in welcher die Frühgeschichte der intravenösen Injektion ebenfalls kurz gestreift wird (Forgue, Histoire de la Chirurgie in T. II, p. 434). Auch hier wird Wren als Erfinder der intravenösen Injektion anerkannt. In einem weiteren Kapitel behandelt dann der Autor die späteren Injektionsversuche (Boyle, Clarke, Courten, Mullen, Ettmüller, Baglivi usw.), um anschließend zum systematischen Teil überzugehen. Hier ist von der Technik der Injektion die Rede, von der intravenösen Injektion als ärztlichem Eingriff, von den injizierten Stoffen, vom Zweck und von der Indikation des Eingriffs, von der Wirkungsweise der injizierten Stoffe, aber auch von den Gefahren der Injektion. Daß diese eingehende Studie der Frühgeschichte der intravenösen Injektion nicht nur eine «historische Kuriosität» bedeutet, beweist der Autor in seinem Schlußwort durch Heranziehen von Parallelen aus der neuesten Zeit. Was der Arbeit ihren besonderen Wert verleiht, ist die eingehende kritische Studie der umfassenden Literatur. Sie bedeutet eine Richtigstellung, und wer sich mit der Geschichte der intravenösen Injektion befassen will, muß auf sie zurückgreifen.

H. Nigst

Characterisation of Organic Compounds

By F. Wild, Ph. D. 306 p., 48 Tables, 16 Fig.
(Cambridge University Press, 1947) (Fr. 18.–)

Die einwandfreie Identifizierung organischer Verbindungen beruht schlußendlich in der Charakterisierung durch ein oder mehrere kristallisierte Derivate. Nur in wenigen Fällen gelingt die direkte Identifizierung auf Grund von Elementaranalysen oder durch Vergleiche.

F. Wild hat nun in seinem klar und gründlich durchgearbeiteten Buch die bis 1946 in der Literatur beschriebenen Methoden zur Charakterisierung von Verbindungen aller Gebiete der organischen Chemie nicht nur theoretisch beschrieben, sondern es sind auch die praktischen Vorschriften und die Herstellung vieler Reagenzien erwähnt. Wertvolle Dienste leisten die zahlreichen Literaturzitate und Hinweise. Die Vor- und Nachteile der verschiedenen Methoden werden besprochen. In tabellarischer Übersicht sind die physikalischen Konstanten der am häufigsten auftretenden Reinsubstanzen und deren verschiedene Derivate aufgeführt.

Das Buch kann besonders all jenen empfohlen werden, die sich auf organisch-analytischem Gebiet betätigen.

M. Sutter

Schwermetalle als Wirkungsgruppen von Fermenten

Von O. Warburg. 195 S.
(Verlag Dr. W. Saenger, Berlin 1946)

È questo uno dei più importanti e dei più singolari libri di biologia che siano stati mai pubblicati. Il nome dell'Autore è tale che il solo annunzio di un libro scritto da lui è sufficiente a destare l'interesse di ogni biologo.

Chi è abituato allo studio dei lavori di O. Warburg conosce bene la laconicità dei suoi scritti, fa meraviglia perciò di leggere, ora, un libro che sintetizza le questioni, critica vivacemente le conclusioni di altri ricercatori e addita spesso nuove vie e possibilità di ricerca. Può dirsi che esso rappresenti la esposizione di quanto di fondamentale il Warburg ha dato alla Scienza.

Compongono il volume una breve introduzione e ventuno capitoli. La maggior parte è dedicata, naturalmente, al fermento respiratorio, alla identificazione del gruppo attivo, a mezzo degli inibitori specifici e dei narcotici indifferenti, ed a mezzo degli spettri di assorbimento. Un capitolo riporta le note e fondamentali ricerche sulla polifenolossidasi, un altro riguarda il fermento sviluppante idrogeno (fermentazione butirrica) un altro ancora la importanza dei metalli pesanti nella fermentazione e l'ultimo, il 20°, la riduzione fotochimica dei chinoni nelle cellule vegetali Segue il capitolo 21° che, come l'Autore avverte nella prefazione, non ha nulla a che fare con la catalisi da metalli pesanti, ma è l'esposizione di un lavoro terminato nel febbraio 1945 e non pubblicato sul fabbisogno dei quanti per l'assimilazione dell'acido carbonico.

Sono riportate le fotografie di tre scienziati la cui opera è intimamente legata alle ricerche di O. Warburg e cioè J. S. Haldane, E. Warburg, Hans Fischer. A quest'ultimo, tragicamente scomparso nel 1945, il Warburg rende un particolare omaggio quando parlando della probabile formula di struttura del fermento respiratorio dice che solo lui avrebbe potuto risolvere questo importante problema. «La frase spesso citata che ognuno può essere sostituito non vale evidentemente nella Scienza.» Fa da introduzione al volume la fotografia del Kaiser-Wilhelm-Institut für Zellphysiologie in Dahlem dove il Warburg dal 1931 al 1943 ha compiuto buona parte delle sue maggiori scoperte, chiude il volume la fotografia del castello Seehaus in Liebenberg dove il Kaiser-Wilhelm-Institut si rifugiò alla fine del 1943.

Lo studio di questo libro, che durerà nella storia della biologia, fa porre il quesito: a che punto sarebbe la enzimologia senza l'opera di O. Warburg?

L. Califano

Entomologisches Praktikum

Von O. Schneider-Orelli. 237 S. mit 117 Abb.
(Verlag H. R. Sauerländer & Co., Aarau 1947) (Fr. 10.–)

Das Praktikum von Schneider-Orelli liegt in zweiter Auflage vor. Die 2. Auflage des praktischen Buches zeigt dabei der ersten Auflage gegenüber bedeutende Erweiterungen sowohl im Text als in der Illustration. Es ist ein Buch, das vom Praktiker für die Praxis geschrieben worden ist. So finden wir nach einer kurzen Orientierung über die Insekten im allgemeinen das Buch in fünf Abschnitte eingeteilt, von denen je einer der Systematik, der Morphologie, Biologie, der Schädlingsbekämpfung und dem Sammeln und Präparieren gewidmet ist. Als Unterlage zu den einzelnen Kapiteln wählt Schneider stets einige der wichtigsten Typen der «nützlichen oder schädlichen» Insekten aus und führt sie in gutgewähltem Text und vortrefflichen Abbildungen dem Leser vor. Dadurch, daß Schneider zur Darstellung seines Arbeitsbuches – denn ein solches soll es in der Hand des Schülers und Lehrers sein – vor allem die wirtschaftlich wichtigen Insektengruppen und -arten wählt, wird es sicher jedem Entomologen, und besonders denjenigen, die sich der angewandten Entomologie zuwenden wollen, zum unentbehrlichen Werkzeug.

E. Handschin

Farmacologia e Farmacoterapia

Di Enrico Adami. 868 p., 6 tavole colorate, 88 fig.
(Istituto editoriale cisalpino, Milano-Varese 1947)

Es handelt sich um ein Lehrbuch der Pharmakologie in italienischer Sprache, bestehend aus einem kurzen allgemeinen Teil und einem umfangreichen speziellen Teil. Der behandelte Stoff ist einheitlich nach chemischen Gesichtspunkten geordnet. Leider sind – wohl infolge äußerer Umstände – verschiedene Kapitel noch nicht vollständig auf den momentanen Stand der Forschung gebracht worden. So sind zum Beispiel Folsäure, oder Paludrin, oder Antihistaminika nicht erwähnt; die Kapitel über Curare und über Herzglukoside bedürfen unseres Erachtens einer grundsätzlichen Neubearbeitung. Wieder andere Kapitel wie Sulfonamide, Uterotonika, Hormone können als ordentlich modern bezeichnet werden. Das Buch als Ganzes ist reich mit Formelbildern und guten Abbildungen illustriert. Die Darstellung des behandelten Stoffes ist einfach, klar und gut.

K. Bucher

The Chemical Constitution of Natural Fats

By T. P. Hilditch. 554 pp., 2nd ed.
(Chapman & Hall, London, 1947) (45*s*)

«Die natürlichen Fette sind Gemische von ‚gemischten' Triglyzeriden.» Chemiker und Biologen haben sich hier mit einer Stoffgruppe zu befassen, die in ihrer Zusammensetzung eine außerordentlich große Mannigfaltigkeit aufweist und deren Erforschung zudem mit außergewöhnlichen methodischen Schwierigkeiten verbunden ist. Die auf diesem Gebiete geleistete Arbeit, an der der Verfasser dieser Monographie seit mehr als zwei Jahrzehnten in so hervorragendem Maße beteiligt ist, verdient um so größere Anerkennung; sie hat zu aufschlußreichen Ergebnissen über die Zusammensetzung einer großen Zahl von natürlichen Fetten geführt. Bei der ersten, 1940 erschienenen Auflage waren es annähernd 600 Fettarten, die mehr oder weniger ausführlich behandelt werden konnten; in die vorliegende zweite Auflage konnten weitere aufgenommen werden. Die Quellen, aus denen die untersuchten Fette stammen, sind weit verteilt. «Fette der Flora und Fauna des (Salz- und Süß-) Wassers», von «Landtieren» und «pflanzliche Fette» sind die Hauptgruppen, die der – wie gezeigt wird, sinnvollen – Stoffgliederung dienen. Nach einem einführenden Abschnitt wird die Zusammensetzung der natürlichen Fette zunächst hinsichtlich ihrer (und unter Mitberücksichtigung der in anderen Lipiden gebundenen) Fettsäuren, dann in bezug auf die in ihnen vorhandenen Glyzeride besprochen. Ein reiches Zahlenmaterial wird nach kritischer Wertung übersichtlich dargestellt. Die Identifizierung und Bestimmung der (vorwiegend «gemischten») Glyzeride bietet die größten Schwierigkeiten, und hier

sind noch wesentliche Lücken auszufüllen. Man verfolgt mit besonderem Interesse das Bestreben des Verfassers, zu einer Systematik der natürlichen Fette zu gelangen, Zusammenhänge aufzuzeigen, die der Konstitution dieser Naturstoffe zugrunde liegen. Beziehungen, die zwischen der Herkunft der Fette und ihren Fettsäuren bestehen, führen zu einer gruppenmäßigen Abgrenzung der Fettarten voneinander. Die Chemie der natürlichen Fette, mit Rücksicht auf die Struktur der in ihnen vorhandenen Glyzeride betrachtet, läßt andererseits erkennen, daß die Natur beim Aufbau der Glyzeride in hohem Maße dem gleichen Ziele, einer «maximalen Heterogenität» des einzelnen Glyzeridmoleküls zustrebt. Die Struktur der natürlichen Glyzeride scheint im großen und ganzen mehr einer «möglichst weiten», als einer «zufälligen Verteilung» der einzelnen Fettsäuren auf die Glyzerinmoleküle zu entsprechen. – Diesem der deskriptiven und vergleichenden Chemie der Fette gewidmeten Hauptteil des Buches folgen einzelne Kapitel über die Biochemie der Fette, über die Chemie der Fettsäuren sowie über synthetische Glyzeride und in der Natur vorkommende höhere aliphatische Alkohole und Glyzeriniäther. Das letzte Kapitel vermittelt einen wertvollen Einblick in die moderne Arbeitsweise der analytischen Fettchemie; es enthält methodische Einzelheiten, die sich in der übrigen Literatur nicht oder verstreut finden.

Dieses ausgezeichnete Buch steht bei den auf dem Fettgebiete Tätigen wohl bereits auf seinem Platze. Außerdem wird es überall dort von größtem Nutzen sein, wo nach einer gründlichen und anregenden Führung durch ein Gebiet gesucht wird, über das die allgemeinen chemischen und physiologisch-chemischen Lehrbücher nur fragmentarisch berichten können.

H. Süllmann

Curare

Its History, Nature, and Clinical Use[1]

By A. R. McIntyre. 240 pp.
(University of Chicago Press, Chicago, Ill., 1947)

Curare ist das berühmte Pfeilgift der Eingeborenen des nördlichen Teils von Südamerika. Dieses Pfeilgift beschäftigt heute wegen seiner chemischen Zusammensetzung und wegen seiner interessanten Wirkung sowohl den Chemiker wie den Pharmakologen. In den letzten fünf Jahren sind in der Erforschung des Curare wesentliche Fortschritte gemacht worden und bereits sind auch Curarepräparate in die Therapie eingeführt worden. Das Buch von A. R. McIntyre stellt einen Versuch dar, die heute bekannten Tatsachen auf allen Gebieten zusammenzustellen.

Die ersten sechs Kapitel umfassen Geschichte, Botanik und Chemie des Curare. Unterhaltend und interessant sind die beiden Kapitel «Frühgeschichte» und «Erste Zeugen». Im botanischen Kapitel wird mit Recht eine scharfe Trennung zwischen Strychnos- und Menispermaceenarten als Curarelieferanten gemacht. Das Kapitel enthält überdies eine interessante Tabelle mit allen Pflanzen, von denen man vermutet, daß sie zur Curaregewinnung dienen könnten.

Das Kapitel über die Chemie des Curare ist wenig kritisch, es enthält zu viele unwesentliche Einzelheiten, und die Chemie des Menispermaceencurare wird zu wenig in den breiten Rahmen der Biscoclaurinbasen hineingestellt. Noch weniger befriedigend ist der Abschnitt über das Kalebassencurare. Abbildungen mit Adsorptionssäulen der Curarereineckate, spekulative Formeln über die Dimerisierung unter Bildung von Ätherbrücken usw. gehen weit über den Rahmen dessen, was das Buch eigentlich bieten sollte. Dagegen fehlt z. B. ein Hinweis darauf, daß Wieland und Witkop bereits 1943 gefunden haben, daß es sich bei den Kalebassencurare um Indolderivate handelt, also um Alkaloide, die sich chemisch sehr stark von den Isochinolinderivaten der Menispermaceencurare unterscheiden.

In mehr oder weniger zusammenhängender Reihenfolge beschreibt dann der Verfasser in zehn weiteren Kapiteln (VI–XV) die biologischen Wirkungen des Curare. In Kapitel VI wird kurz, klar und unterhaltend über die ersten Erfahrungen mit Curare berichtet. Schon darin wird mit Nachdruck darauf hingewiesen, daß Curare neben seiner klassischen peripheren Wirkung auf die quergestreifte Muskulatur auch eine nicht zu unterschätzende zentrale Wirkung hat. Im Kapitel VII wird dann diese klassische Curarewirkung ausführlicher besprochen und in Kapitel VIII werden die möglichen Theorien für diese Wirkung diskutiert. Dieses Kapitel VIII allerdings vermag uns nicht zu befriedigen. Der Verfasser formuliert zwar am Schluß sehr vorsichtig, daß nach den bisherigen Unterlagen die periphere Curarewirkung am ehesten darin bestehe, daß das Curare irgendwie mit dem Azetylcholin interferiere, und zwar an dessen Angriffspunkt an den muskulären Elementen. Hierüber aber vermag sich der Leser selbst kein eigenes Urteil zu bilden, da das ganze Kapitel sehr stark auf die genannte Schlußfolgerung zugeschnitten ist und da überdies – was besonders in diesem Kapitel störend wirkt – die verschiedenen pharmakologischen Belege nur qualitativ angegeben sind. Gerade hier aber, wo ein Wirkungsmechanismus durch verschiedene Synergismen und Antagonismen zu anderen Pharmakonwirkungen herausgearbeitet werden soll, sind quantitative Daten unerläßlich; sind solche in der nachgeschlagenen Literatur nicht vorhanden, so muß die betreffende Literaturstelle eben entsprechend qualifiziert werden. Ungefähr die gleichen Bemerkungen müssen auch für das «spekulative» Kapitel XV gelten. Gut und lehrreich ist dann wieder die Mehrzahl der übrigen Kapitel. Von diesen ist speziell das Kapitel über die Wirkung auf Kreislauf und Atmung (IX) erwähnenswert, jenes über die Wirkung auf das ZNS (XIII), und dann vor allem die Kapitel über Resorption, Ausscheidung und Giftigkeit (XI) und über die Klinik des Curare (XIV). In diesem letzteren ist als bisher erfolgversprechendste Indikation für die therapeutische Anwendung des Curare dessen Anwendung zur Verminderung der Muskelspannung in der Bauchchirurgie und zur Verminderung der Verletzungsgefahr bei der Schockbehandlung Schizophrener hervorgehoben. Andererseits werden die vielen anderen Versuche zur therapeutischen Curareanwendung kritisch beleuchtet. In den anderen Kapiteln schließlich werden die Wirkung des Curare auf die Eingeweide (X) und verschiedene andere Wirkungen des Curare (XII) behandelt. Die Literatur ist allgemein umfassend zusammengetragen und auch sorgfältig und ausführlich angegeben.

E. Schlittler und K. Bucher

[1] Vgl. das Übersichtsreferat auf S. 325 dieses Heftes (die Red.).

Informations - Informationen - Informazioni - Notes

EXPERIENTIA MAIORUM

Von der Magie der mathematischen Zeichensprache

Zur Erinnerung an die Erstausgabe der Eulerschen *Introductio (1748)*

Das Erscheinen der zweibändigen *Introductio in analysin infinitorum*[1] aus der Feder Leonhard Eulers[2] (1707–1783) bei dem rührigen Verleger Marcus Michael Bousquet sollte zu einem folgenreichen Ereignis werden. Bis dahin war die höhere Analysis nicht viel mehr als eine Geheimlehre gewesen – ein machtvolles Instrument in den Händen der wenigen Eingeweihten, aber dem großen Publikum verschlossen. Jetzt hatte der hochangesehene «Berliner Professor und Angehörige der Petersburger Akademie der Wissenschaften» eine Einführung geschrieben, die sich der rätselvollen und umstrittenen esoterischen Symbole der höheren Analysis grundsätzlich noch nicht bediente und die doch weit mehr als nur eine vage Vorstellung von den neuen Schlußweisen und den mit ihrer Hilfe gewonnenen oder in Aussicht stehenden Ergebnisse vermittelte – geschrieben in lichtvollem und faßlichem Stil, der die akademische Jugend bezaubern mußte und doch mit aller nur denkbaren zarten Rücksichtnahme auf die Interessen, die Gewohnheiten und die Redeweise der alten Schule. Das umfangreiche Werk war schon im Jahr 1745 im Manuskript abgeschlossen; der Verleger, der den gelehrten Verfasser 1743 gelegentlich eines Besuches in Berlin persönlich kennengelernt und 1744 die hochbedeutsamen Beiträge Eulers zur Variationsrechnung[3] mit bestem Erfolg herausgebracht hatte, war eifrig um eine möglichst gefällige Ausstattung des Werkes bemüht. An die Spitze des ersten Bandes hat er einen hübschen Kupferstich gestellt; dann folgt ein etwas schwülstiges Widmungsschreiben Bousquets an Jean Jacques d'Ortous de Mairan (1678–1771) unter Beigabe eines wohlgelungenen Porträtstichs.

Euler hat der *Introductio* ein längeres Vorwort vorangestellt, worin er sich über die Tendenz und den wesentlichen Inhalt seines Werkes äußert. Er sieht die Hauptschwierigkeit bei Erlernung der höheren Analysis in der Ungeduld der Schüler, die vorzeitig ohne ausreichende Kenntnisse auf dem Gebiet der niedern Algebra an die Infinitesimalmathematik herangehen und sich dabei völlig unzutreffende Vorstellungen vom Wesen des Unendlichen bilden. *Seine* Absicht sei es, den Leser mit dem Begriff des Unendlichen schrittweise, ja sozusagen unvermerkt vertraut zu machen. Diesem Zweck solle die elementare Behandlung einer Reihe bisher fast ausschließlich unter Heranziehung höherer Hilfsmittel gelöster Probleme dienen. Der Kürze halber verzichte er auf genauere Angaben über Herkunft und bisherige Bewältigung der Einzelfragen, zumal er fast durchwegs seine eigenen Wege gegangen sei und daher keinen geringen Teil der Lösungsmethoden für sich in Anspruch nehmen dürfe. Wer die Entwicklungsgeschichte der von Euler berührten Probleme kennt, wird diesen bescheidenen und doch stolzen Worten gern zustimmen. Der Anregungen und Vorarbeiten auf analytischem Gebiet gab es genug, aber keiner der Zeitgenossen besaß die Weite des allumfassenden Blickes, die dem großen Algorithmiker zu eigen war[1].

Die Anlage des Werkes im großen, die ich im folgenden kurz skizziere, verrät die Meisterhand des vielerfahrenen Autors. Das erste Buch gehört der Analysis und ist in 18 Kapitel aufgeteilt:

1. Allgemeines von den Funktionen einer einzigen Veränderlichen;
2. Partialbruchzerlegung rationaler Funktionen unter Beschränkung auf reelle Linearfaktoren;
3. Rationalisierung einfacher irrationaler Funktionen durch Einführung zweckmäßiger Parameter;
4. Formale Reihenentwicklung einfacher rationaler Funktionen[2] (rekurrente Reihen);
5. Allgemeines über Funktionen von zwei und mehr Veränderlichen.
6. Das Logarithmieren als zweite Umkehrung des Potenzierens[3];
7. Herleitung der Exponentialreihe und der logarithmischen Reihe aus der binomischen Reihe durch Grenzübergang;
8. Trigonometrische Funktionen, Eulersche Identität, zyklometrische Reihen;
9. Zusammenfassung konjugiert komplexer Linearfaktoren von Polynomen zu reellen Quadratfaktoren; Darstellung von ganzen Funktionen durch unendliche Produkte;
10. Koeffizientenbeziehungen durch formalen Vergleich unendlicher Produkte mit den zugehörigen Potenzreihenentwicklungen;
11. Verwendung dieser Ergebnisse zur Herstellung stark konvergierender Reihen;

[1] Erschienen bei M. M. Bousquet & Co. (Lausanne 1748); Titelauflage bei J. H. Pott & Co. (Lausanne 1783); 2. Auflage bei Bernouset, Delamolliere, Falque & Co. (Lyon 1797); kritische Ausgabe in Reihe I, Band 8 und 9 der *Opera omnia* (Leipzig/Berlin 1922 und 1925 bei B. G. Teubner). Französische Übersetzung des ersten Bandes von Pezzi (Straßburg 1786) im Akademie-Verlag (die vorgesehene Übersetzung des zweiten Bandes durch Chr. Kramp unterblieb); vollständige französische Übersetzung nebst Erläuterungen von J. B. Labey, Paris, an IV/V (1796/97) bei Barrois; Titelauflage Paris 1835 bei Bachelier. Deutsche Übersetzung mit Erläuterungen von J. A. Chr. Michelsen (Berlin 1788) bei C. Matzdorff; 2. (berichtigte) Auflage Berlin 1835/36 bei D. Reimer. Deutsche Übertragung des ersten Buches von H. Maser (Berlin 1885) bei J. Springer.

[2] Vgl. die Biographie von O. Spiess (Frauenfeld/Leipzig 1929), ferner die Skizze von R. Fueter (Basel 1948) (Beiheft 3 zur Zeitschrift *Elemente der Mathematik*). Die maßgebliche Bibliographie der Eulerschen Schriften stammt von G. Enestrőm, Leipzig 1910–13 (Ergänzungsband IV zum *Jahresbericht der Deutschen Mathematiker-Vereinigung*; erschienen sind nur die ersten beiden Lieferungen). Über den gegenwärtigen Stand der Euler-Ausgabe, die seit 1911 unter schwierigen Verhältnissen 32 Bände herausgebracht hat, vgl. A. Speiser, *Einteilung der sämtlichen Werke L. Eulers*. Commentarii Mathematici Helvetici *20*, (1947), S. 288 u.f.

[3] *Methodus inveniendi lineas curvas maximi minimive proprietate gaudentes, sive solutio problematis isoperimetrici latissimo sensu accepti* (Lausanne/Genf 1744).

[1] Dies wird uns besonders deutlich, wenn wir die *Introductio* mit den besten Leistungen der Zeitgenossen auf analytischem Gebiet vergleichen, nämlich mit den *Istituzioni analitiche* (Mailand 1748) der Maria Gaetana Agnesi und den *Institutiones analyticae* (Bologna 1765) von Vincenzo Riccati und Hieronimo Saladini.

[2] Unter ausdrücklicher Bezugnahme auf A. de Moivre, nämlich wohl auf das in den *Miscellanea analytica* (London 1730) Gesagte.

[3] Daß man bei Einführung der Logarithmen rein analytisch vorgehen solle, da die Logarithmenrechnung nichts mit den Prinzipien der Geometrie zu tun habe (die Zeitgenossen benutzten die infinitesimalgeometrische Definition aus der Hyperbelquadratur), hat erstmals E. Halley in seiner *Most compendious and facile Method for constructing the Logarithms* (Philosophical Transactions *19* [1695], Nr. 216, S. 58–67) hervorgehoben, jedoch ohne die Einzelheiten näher auszuführen.

12. Partialbruchzerlegung rationaler Funktionen in reelle Quadratfaktoren;

13. Independente Darstellung des allgemeinen Gliedes von rekurrenten Reihen;

14. Das Problem der Winkelteilung;

15. Entwicklung rasch konvergierender unendlicher Produkte für die Potenzen von π vermittels $\prod_p \left(1 \pm \frac{1}{p^p}\right)$ (p durchläuft alle Primzahlen)[1];

16. Rekurrente Formeln, um festzustellen, wie oft sich eine bestimmte Zahl als Summe vorgegebener Zahlen darstellen läßt[2];

17. Annäherung einer Gleichungswurzel vermittels rekurrenter Reihen[3];

18. Endliche und unendliche Kettenbrüche[4].

Im zweiten Buch werden die Methoden der analytischen Geometrie behandelt. Die ebene Geometrie ist auf 22 Kapitel verteilt:

1. Einführung des Koordinatensystems;
2. Koordinatentransformation;
3. Einteilung der algebraischen Kurven nach der Ordnung;
4. Haupteigenschaften der Kurven n-ter Ordnung. Anzahl der zur Bestimmung der Kurve nötigen Punkte;
5. Allgemeine Eigenschaften der Kurven zweiter Ordnung (aus der Scheitelgleichung);
6. Spezielle Eigenschaften der Ellipse, Parabel und Hyperbel.
7. Verhalten der Kurven n-ter Ordnung im Unendlichen;
8. Eingehende Diskussion der geradlinigen und krummlinigen Asymptoten.
9. Aufstellung von 16 Klassen der Kurven dritter Ordnung nach ihrem asymptotischen Verhalten[5];
10. Einige allgemeine Eigenschaften der Kurven dritter Ordnung;
11. Aufzählung von 146 Klassen der Kurven vierter Ordnung nach ihrem asymptotischen Verhalten;
12. Zur gestaltlichen Kurvendiskussion (Verhalten zwischen parallelen Tangenten);
13. Tangentenbestimmung (aus den linearen Gliedern bei Entwicklung der Gleichung), Doppelpunkte;
14. Krümmung (aus den linearen und quadratischen Gliedern bei Entwicklung der Gleichung durch Bestimmung der Näherungsparabel), Wendepunkte, höhere Berührungen, Schnabelspitze[6];
15. Kurven mit Symmetrieeigenschaften;
16. Kurven mit gegebenen Beziehungen zwischen den Ordinaten;
17. Anwendung auf Polarkoordinaten;
18. Ähnlichkeit und Affinität;
19. $m\,n$ Schnittpunkte zwischen Kurven m-ter und n-ter Ordnung. Zum Eliminationsproblem;
20. Graphische Auflösung von Gleichungen;
21. Beispiele für transzendente Kurven[1];
22. Auflösung transzendenter Aufgaben am Kreis (mittels der *Regula falsi*).

In einem Anhang von 6 Kapiteln wird einiges zur Raumgeometrie Gehörige gebracht:

1. Rechtwinklige Raumkoordinaten; Zeichenregeln für die Oktanten;
2. Ebene Flächenschnitte;
3. Ebene Schnitte des Zylinders, des Kegels und der Kugel;
4. Koordinatentransformation;
5. Aufzählung der Flächen 2. Ordnung aus der Flächengleichung;
6. Schnitt zweier Flächen (projizierende Zylinder der Schnittkurve).

Schon aus dieser knappen Übersicht geht hervor, daß die beiden Teile der *Introductio* nicht gleichwertig sind. Die Analysis ist ganz straff gegliedert und enthält eine Fülle von neuen und überraschenden Ergebnissen. Auch die Geometrie ist sorgfältig durchgearbeitet, bleibt jedoch infolge der starken Bevorzugung des Gestaltlichen und der Zurückdrängung des projektiven Standpunkts hinter den besten Leistungen der Zeitgenossen zurück. Dazu tritt, daß EULER die neueste einschlägige Literatur[2] entweder nicht gekannt oder absichtlich als zu schwierig für Anfänger beiseite gesetzt hat. So kommt es, daß die Geometrie zwar einige neue und methodisch wertvolle Gesichtspunkte enthält, aber nichts, was sich mit der Analysis messen kann. Unter diesen Umständen erübrigt sich ein näheres Eingehen auf Einzelheiten des zweiten Teils.

EULER ist vorzugsweise *Analytiker*; er sieht in der Formel das unwiderstehliche Werkzeug, mittels dessen sich alle einschlägigen Fragen angreifen und bewältigen lassen. In diesem Sinne äußert sich schon der Dreißigjährige[3], und auch später kehren ähnliche Bemerkungen immer wieder. Das ganze erste Buch der *Introductio* gleicht einer vielteiligen Symphonie, die dieses eine Thema in immer neuen, wunderbar auf einander abgestimmten Variationen ausführt. Den algorithmischen Gesichtspunkt hat EULER von seinem großen Lehrer JOHANN BERNOULLI (1667–1748) übernommen; diesem verdankt er auch die Definition der Funktion als einen analytischen (will sagen algorithmischen) Ausdruck, der irgendwie aus veränderlichen, aus numerischen und aus allgemeinen Konstanten zusammengesetzt sei. Diese

[1] Vom nämlichen Gegenstand handeln schon die *Variae observationes circa series infinitas* (Commentarii academiae scientiarum Petropolitanae [=Comm.] *9* [1737], S. 160–88 (vorgelegt am 25. IV. 1737, Druck 1744) und die *Methodus facilis computandi angulorum sinus ac tangentes tam naturales quam artificiales* (Comm. *11* [1739], S. 194–230; vorgelegt am 15. XII. 1739, Druck 1750).

[2] Erstmals hat EULER derartige Untersuchungen in den *Observationes analyticae variae de combinationibus* (Comm. *13* [1741–43], S. 64–93; vorgelegt am 6. IV. 1741, Druck 1751) ausgeführt.

[3] Hier wird die von DANIEL BERNOULLI in den *Observationes de seriebus recurrentibus* (Comm. *3* [1728], S. 85–100; [Druck 1732]) entwickelte bekannte Näherungsmethode eingehend auf ihre Wirksamkeit untersucht.

[4] An älteren einschlägigen Darstellungen EULERS zu diesem Gegenstand nenne ich die *Dissertatio de fractionibus continuis* (Comm. *9* [1737], S. 98–137, vorgelegt am 7. III. 1737, Druck 1744); die *Observationes de fractionibus continuis* (Comm. *11* [1739], S. 32–81, vorgelegt am 22. I. 1739, Druck 1750) und die *Consideratio progressionis cuiusdam ad circuli quadraturam inveniendam idoneae* (Comm. *11* [1739], S. 116–27, vorgelegt am 23. III. 1739, Druck 1750).

[5] EULER bezieht sich hier eingehend auf I. NEWTONS *Enumeratio linearum tertii ordinis* (Erstdruck als Anhang zur *Optics* [London 1704], wiederabgedruckt in den *Opuscula*).

[6] Die Schnabelspitze erscheint erstmals in FR. G. DE L'HOSPITALS *Analyse des infiniment petits* (Paris 1696), S. 103, und gab Veranlassung zu längeren Diskussionen, an denen sich P. L. M. DE MAUPERTUIS (Mémoires de l'Académie des sciences, Paris 1729, Druck 1731), J. PAUL GUA DE MALVES (*Usages de l'analyse de Descartes*, [Paris 1740]; leugnet die Möglichkeit der Schnabelspitze) und EULER selbst (Mémoires de l'Académie des sciences de Berlin *5* [1749], S. 203–21, vorgelegt am 26. X. 1747, Druck 1751, beteiligt hatten.

[1] Unter ihnen befindet sich $y = x^x$ und $x^y = y^x$, ausgelöst mittels des Ansatzes $x = \left(1 + \frac{1}{t}\right)^t$, $y = \left(1 + \frac{1}{t}\right)^{t+1}$.

[2] Hierunter sind zu nennen: J. STIRLING, *Lineae tertii ordinis Newtonianae* (Oxford 1717), C. MACLAURIN, *Geometria organica sive descriptio linearum curvarum universalis* (London 1720), W. BRAIKENRIDGE, *Exercitatio geometrica de descriptione linearum curvarum* (London 1733), J. PAUL GUA DE MALVES (Paris 1740) und C. MACLAURIN, *Treatise of Fluxions* (Edinburg 1742). Daß P. MURDOCHS *Neutoni genensis curvarum per umbras* (London 1746) nicht mehr vor Abschluß des Manuskriptes zur Verfügung stand, ist klar.

[3] In der *Solutio problematis geometrici circa lunulas a circulis formatas* (Comm. *9* [1737], S. 207–21, vorgelegt am 20. II. 1738, Druck 1744), worin EULER ein von CHR. GOLDBACH stammendes und von DAN. BERNOULLI in den *Exercitationes quaedam mathematicae* (Venedig 1724), S. 85/86, elementargeometrisch behandeltes Problem erneut vornimmt, steht z. B. zu lesen: «Wenn die vorgelegte Aufgabe mittels der Analysis nicht gelöst worden sei, so werde dies mehr am Analysten als an der Analysis gelegen sein».

Zusammensetzung solle entweder durch alleinige Anwendung der algebraischen Grundoperationen (Addition, Subtraktion, Multiplikation, Division) oder durch Wiederholung dieser Operationen in endlicher Zahl (Potenzierung, Radizierung, Gleichungsauflösung usw.) erfolgen – so entstehen die algebraischen Funktionen – oder durch Miteinbeziehung von Exponenten, Logarithmen, trigonometrischen Funktionen usw., wodurch man auf transzendente Funktionen geführt werde. Das wichtigste Hilfsmittel zur Erzeugung transzendenter Funktionen sei allerdings die (in der *Introductio* bewußt ausgeschlossene) Integration. Eine Funktion könne jedoch nur dann als echte Transzendente gelten, wenn das Mitwirken transzendenter Operationen unvermeidlich sei; das Eingehen einzelner transzendenter Konstanten, wie etwa der Zahl π, in das Operationsgefüge genüge noch nicht. Daher werde etwa x^{π} als eine algebraische Funktion anzusehen sein; ebenso die von einigen als interszendent bezeichnete Funktion $x^{\sqrt{2}}$. Übrigens nehme eine Funktion (gegebenenfalls durch Übergang zu komplexen Argumenten) jeden bestimmten Wert an, es sei denn, daß Scheinfunktionen, wie etwa x^o, 1^x oder $\frac{aa-ax}{a-x}$, vorlägen.

Wir sehen, wie eng und speziell der Eulersche Funktionsbegriff ist. Es handelt sich um naheliegende, aber unzulässige Verallgemeinerungen der Verhältnisse an den einfachsten und rechnerisch voll zugänglichen Beispielen. Das Ganze hängt damit zusammen, daß sich Euler von der Tragweite der algebraischen Methoden zur Auflösung von Gleichungen unrichtige Vorstellungen gebildet hat. Er ist (gleich allen seinen Zeitgenossen) von der algorithmischen Auflösbarkeit der allgemeinen Gleichungen, auch höheren als des 4. Grades, durch ausschließlichen Gebrauch von Wurzelzeichen fest überzeugt. Deshalb sieht er es nur als eine Folge des «gegenwärtig noch mangelhaften Zustandes der Algebra» an, wenn man eine implizit durch eine Gleichung gegebene algebraische Funktion nicht explizit darzustellen vermag. Aus dem gleichen Grund ist für ihn der Fundamentalsatz der Algebra (daß nämlich jede Gleichung n-ten Grades genau n Lösungen besitzt, die gegebenenfalls mehrfach zu zählen sind) eine Selbstverständlichkeit. Überdies fehlt ihm das richtige Empfinden für den Begriff der Stetigkeit, den Grenzwertbegriff und alles, was damit zusammenhängt. Die wichtige Einsicht, daß z. B. die Funktion $\frac{a^2-ax}{a-x}$ an der Stelle $x=a$ unbestimmt wird und dortselbst den Wert a nur auf Grund eines Grenzüberganges mit $x \to a$ erhalten kann, bleibt ihm verschlossen. Das Entscheidende ist, daß hier nicht etwa Unvollkommenheiten in der Auffassung vorliegen, sondern tiefgreifende Fehlmeinungen. Sie lassen sich nicht durch zusätzliche Annahmen berichtigen, vielmehr können sie nur durch einen völligen Auffassungswandel überwunden werden. Euler verdankt das Beste, was er zu geben hat – die Fülle seiner zahllosen neuen Einzelergebnisse –, nicht etwa einer vertieften mathematischen Einsicht in die Zusammenhänge, sondern seiner allerdings ans Unvorstellbare grenzenden algorithmischen Kraft, die ihn dazu befähigt, die aufgeworfenen Probleme von immer neuem Standpunkt aus anzugreifen. Auf diese Weise vermag er die gewonnenen Ergebnisse fortwährend zu kontrollieren und nötigenfalls zu berichtigen.

Der mathematisch interessanteste Teil der *Introductio* sind die Kapitel 8/10 des ersten Buches. Zunächst erscheinen die auf Grund des Additionstheorems für Cosinus und Sinus gewonnenen Formeln

$$\cos nx \pm \mathrm{i}\sin nx = (\cos x \pm \mathrm{i}\sin x)^n,$$

dann wird rechts nach dem binomischen Lehrsatz entwickelt, hierauf $nx = y$, $x = 0$, $n = \infty$ gesetzt (das Ganze ist durch Grenzübergang leicht einwandfrei zu machen). So entstehen die Potenzreihen für cos y und sin y. Es gilt aber, wie im 7. Kapitel gezeigt wurde,

$$\lim_{n\to\infty}\left(1+\frac{t}{n}\right)^n = e^t$$

also mit $t = ix$ einerseits $e^{ix} = \cos x + \mathrm{i}\sin x$ und andrerseits $x = \frac{1}{2\mathrm{i}} \log \mathrm{nat} \frac{\cos x + \mathrm{i}\sin x}{\cos x - \mathrm{i}\sin x}$. Wird jetzt die logarithmische Reihe des 7. Kapitels für $\log \mathrm{nat} \frac{1+t}{1-t}$ benutzt, so entsteht die arc-tg-Reihe.

Nun besitzt aber $\left(1+\frac{x}{n}\right)^n - 1$ außer x nur Quadratfaktoren der Form $1+\frac{x}{n}+\left(\frac{x}{2k\pi}\right)^2$. Euler bemerkt ausdrücklich, daß man hier *nicht* $n = \infty$ setzen darf. Er nimmt daher die Zerlegung von $\left(1+\frac{x}{n}\right)^n - \left(1-\frac{x}{n}\right)^n$ in die Quadratfaktoren $1+\left(\frac{y}{k\pi}\right)^2 - \left(\frac{x}{n}\right)^2$ vor und erhält hieraus mit $n = \infty$ das unendliche Produkt

$$\frac{e^x - e^{-x}}{2} = x\left(1+\frac{x^2}{\pi^2}\right)\left(1+\frac{4x^2}{x^2}\right)\left(1+\frac{x^2}{9\pi^2}\right)\left(1+\frac{x^2}{16\pi^2}\right)\cdots.$$

Wird diese Darstellung gliedweise mit der Potenzentwicklung

$$\frac{e^x - e^{-x}}{2} = x\left(1+\frac{x^2}{1\cdot 2\cdot 3}+\frac{x^4}{1\cdot 2\cdot 3\cdot 4\cdot 5}+\frac{x^6}{1\cdot 2\cdot 3\cdot 4\cdot 5\cdot 6\cdot 7}+\cdots\right)$$

verglichen, so ergeben sich unter Mitbenutzung der Newtonschen Potenzsummenformeln die Relationen

$$\sum_{k=1}^{\infty}\frac{1}{k^2}=\frac{\pi^2}{6},\quad \sum_{k=1}^{\infty}\frac{1}{k^4}=\frac{\pi^4}{90},\quad \sum_{k=1}^{\infty}\frac{1}{k^6}=\frac{\pi^6}{945}\ \text{usw.}$$

Die erste von ihnen löst ein Problem, das schon drei Generationen in Atem gehalten hatte und dessen Tücke Männer wie Leibniz, Jakob und Johann Bernoulli hatte die Segel streichen lassen[1].

Selbst diese ganz bescheidenen Beispiele aus dem ersten Teil der *Introductio* genügen, um das Typische darin erkennen zu lassen: die fabelhafte algorithmische Technik und die phantasievollen Ansätze. Gewiß, die mangelnde Strenge ist störend, aber sie darf nicht den Ausschlag bei der Beurteilung Eulers geben. Der sonnige Götterliebling hat als Mensch sein sprudelndes Temperament und seine bestrickende Wesensart in die Waagschale zu werfen, als Gelehrter die mitreißende Kühnheit der Gedankenführung. Uns, die wir noch nach 200 Jahren dem Zauber seiner Darstellungskunst erliegen, ist Euler vielleicht um seiner Schwächen willen stärker vertraut denn eines der andern großen mathematischen Genies. Nein, das war er *nicht*, was ihm der bittere Haß der an Erfolgen ärmeren Fachgenossen höhnend nachgerufen hat: er war *keine* Rechenmaschine, sondern eine warme, lebhaft empfindende und in ihrer gelegentlich geradezu rührend anmutenden Schüchternheit ganz besonders liebenswerte Natur.

J. E. Hofmann

[1] Über die näheren Einzelheiten der Entdeckung durch Euler und die daran sich anschließende Korrespondenz mit Johann und Niklaus Bernoulli vgl. O. Spiess in der *Speiser-Festschrift* (Zürich 1945), S. 1–21.

Aufruf zur Sammlung von Sonderdrucken für das Gmelin-Institut

Das Gmelin-Institut für anorganische Chemie und Grenzgebiete in der Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften führt die Arbeiten am Gmelin-Handbuch der anorganischen Chemie fort. Mit der Herausgabe weiterer Teile ist, trotz der Schwierigkeit der Schrifttumslage, in einigen Monaten zu rechnen.

Das Gmelin-Institut hat seine umfängliche Sonderdrucksammlung während des Krieges verloren. Es ist bemüht, diese Sammlung neu aufzubauen. Es bedarf dazu aber der steten und aktiven Mitarbeit aller Fachkollegen.

Es bittet demzufolge hiermit um die Überlassung von Sonderdrucken aus seinen sämtlichen Arbeitsgebieten, und zwar aus den Gebieten der anorganischen Chemie sowie aus folgenden weiteren Gebieten:

Analytische Chemie	Metallurgie
Kolloidchemie	Metallographie
Elektrochemie	Eisen und Stahl
Korrosion und Passivität	Nichteisenmetalle
Chemie des heterogenen Gleichgewichts	Leichtmetalle
	Experimentelle Physik, und zwar Kern- und Atomphysik, Radioaktivität, mechanische thermische, optische, elektrische und magnetische Eigenschaften der Materie
Chemische Technologie	
Mineralogie	
Kristallographie	
Geologie und Lagerstättenkunde	
Geochemie	
Aufbereitungskunde	
Wirtschaftschemie	Geschichte der Chemie

Es wird um Übersendung der Sonderdrucke an die nachstehende Anschrift gebeten:

Gmelin-Institut
z. H. von Prof. Dr. E. Pietsch
Clausthal-Zellerfeld
Altenauer Straße 24, Postschließfach 52

Congrès - Kongresse - Congressi - Congresses

ENGLAND

The Hemoglobin Conference at Cambridge

A conference on hemoglobin in memory of Sir J. Barcroft was held at Cambridge (England) from June 15 to 17. Chairmen of the sessions were Adrian, Krogh, Edsall, Drabkin, Haurowitz, Pauling, and Roughton. Barcroft's life and work were commemorated first by Dale, Krogh, Douglas, Hill, Peters, Adair, and Roughton. It should be said in the honour of Barcroft that this memorial session constituted an excellent platform for all subsequent discussions.

The field of research in hemoglobin (Hb) is so vast that it is impossible to give a complete and impartial survey of the subjects which were dealt with. The following papers were presented and discussed.

Tristram (Cambridge) dealt with the chemical composition of the globin of Hb and of horse myoglobin. The latter pigment does not contain cysteine residues, whereas human myoglobin does, according to evidence given by Rossi-Fanelli (Pavia). Then Sanger and Porter (Cambridge) described the free amino groups of various hemoglobins and of horse myoglobin, as studied by Sanger's DNP-method.

Crystal structure of Hb and myoglobin were separately analysed by Perutz and Kendrew (both of Cambridge); particular interest arose from Perutz's speculations on the possible disposition of the heme groups and on the structural differences between crystals of oxygenated and reduced Hb. Dervichian (Paris) demonstrated the use of X-ray diffusion studies for the investigation of the structure of the Hb molecule.

Gutfreund (Cambridge) offered observations on the sedimentation constant and osmotic pressure in sheep Hb solutions. Neither dilution nor urea alter the molecular weight of sheep Hb. A very simple and elegant method for quick osmotic pressure determinations was demonstrated by Adair (Cambridge). Adair discussed also the solubility of Hb.

Drabkin (Philadelphia) reviewed chemical, physicochemical, and physiological notions on Hb, myoglobin, and also cytochrome C; he gave a remarkable illustration of the oxygen dissociation curve *in vivo*.

Jope (London) referred to the ultraviolet absorption of Hb.

Jonxis (Rotterdam) compared the rate of disappearance of fœtal Hb after birth from the blood of full-term and premature babies. In the latter case the rate is slower. From this and the different sensitivity to the Rh factors he concludes that fœtal Hb is contained in special red cells. The solubility of fœtal and adult Hb was reviewed by Karvonen (Helsinki). O'Brien and Mrs. Jope (Cambridge) made an extensive comparison of the characteristics of adult and fœtal Hb.

Vannotti (Lausanne) and Rimington (London) dealt with the biological synthesis of Hb. The former with special reference to the clinical aspect of lead intoxication, the latter to the synthesis of the heme group.

The problem of the occurrence of ferrihemoglobiæmia in normal man was referred to by Ramsay (Edinburgh), whereas H. Barcroft and Gibson (Belfast) described inherited ferrihemoglobinæmia.

De Duve (Louvain) proposed a spectrophotometric method for differentiating Hb and myoglobin. Drabkin, as well as Rossi-Fanelli, pointed out that they had proposed similar methods previously.

Wolvekamp (Leiden) described the transport of oxygen and carbon dioxide in animals containing hemocyanin. Munro Fox (London) dealt with his studies on respiratory pigments in *Spirorbis*, *Serpula*, and *Potamilla*. Davenport (Cambridge) described the properties of the Hb of *Ascaris*.

It is by no means an easy task to report what was said on the interaction between Hb and oxygen. Doubt was cast by Pauling (California) on the rigid distinction between essentially ionic reduced and essentially covalent oxygenated Hb. Moreover, when the heme loses oxygen, there is probably a losening of the fifth iron bond. Haurowitz (Istanbul) by means of spectrophotometric analysis during the dehydration of oxygenated Hb renewed the interest concerning the hydration of Hb, the variation of which might be of use in the explanation of the salt and p_H effects.

Wyman (Harvard) investigated thoroughly the dissociation curve of horse Hb in urea, a topic already studied by Taylor and Hastings and by Boery and Vescia. Wyman's results suggest the necessity of correcting Pauling's views on the oxygenation interaction. Pauling's well-known equation was also criticized by Roughton (Cambridge), who referred to his work (in co-operation with Legge and Nicholson) on the kinetics and equilibrium of the oxygenation. Many agreed with Roughton that the theoretical interpretation of the dissociation curve is still open to speculation. And, as he said, we still need more, more careful, and complete experimental data.

Our reception was most kind, and the program well planned. A successfull and stimulating symposium. The contributions are to be published as a book, which it is hoped will be available within a year.

Enzo Boeri.

FRANCE

XIII^e Congrès international de zoologie
Paris, juillet 1948

C'est dans les salles de la vénérable Sorbonne où s'était déjà tenu le I^er Congrès international de zoologie que siégea le XIII^e Congrès. Il fut présidé avec autant de compétence que de tact par Maurice Caullery, l'éminent théoricien qui jouit de la haute estime des zoo-

Schweizerische Zeitschrift für Hydrologie

Revue suisse d'Hydrologie

Hydrographie, Hydrobiologie, Fischereiwissenschaft, Abwasserreinigung
Herausgegeben von der Hydrobiologischen Kommission der Schweizerischen Naturforschenden Gesellschaft

Hydrographie, hydrobiologie, aquiculture, purification des eaux polluées
Publiée par la Commission d'hydrobiologie de la Société helvétique des sciences naturelles

Erscheint seit 1920 · Redaktion: Prof. Dr. O. Jaag, Eidg. Techn. Hochschule in Zürich

*

Die Zeitschrift veröffentlicht Originalarbeiten von schweizerischen und ausländischen Autoren aus dem Gesamtgebiete der theoretischen und angewandten Hydrobiologie und Limnologie einschließlich der Randgebiete (Fischereiwissenschaften, Hydrographie, Gewässerschutz, Abwasserreinigung usw.), ferner Referate über wichtige Neuerscheinungen.

Aus dem Inhalt des soeben erschienenen Bandes XI
Heft 1, 2 (1948)

HUBER-PESTALOZZI G., Limnologie und Medizin – THIENEMANN, A., Die Tierwelt eines astatischen Gartenbeckens in vier aufeinanderfolgenden Jahren – CORTI, U. A., Valenztheoretische Analyse des Hydrotops – FEHLMANN, W., Zuflußbedingte Sekundärströmungen in Seen – WEISER, J., Pufferungskurven der Gewässer in der Typologie – RUTTNER, F., Die Veränderungen des Äquivalentleitvermögens als Maß der Karbonatassimilation der Wasserpflanzen – THOMAS, E. A., Limnologische Untersuchungen am Türlersee – KOLKWITZ, R., Gewässerbeurteilung nach neueren Gesichtspunkten – HUSTEDT, F., Die Diatomeenflora diluvialer Sedimente bei dem Dorfe Gaj bei Konin im Warthegebiet – WUHRMANN, K., und WOKER, H., Experimentelle Untersuchungen über die Ammoniak- und Blausäurevergiftung (Beitrag zur Toxikologie der Fische) – MINDER, L., Der Rotsee – VOLLENWEIDER, R., und WOLFF, H., Zur Methodik der Planktonstatistik – AMMANN, ED., Zusammenhänge zwischen Brutwassertemperatur und Brutdauer, untersucht an Sandfelcheneiern aus dem Zürichsee – SCHMASSMANN, W., Über die Beziehungen zwischen Länge, Umfang, Gewicht, Alter und Geschlechtsreife bei den Flußforellen des Rheins.

Jährlich erscheint ein Doppelheft. Der Abonnementspreis pro Band zu ca. 520 Seiten (2 Doppelhefte) beträgt für das Ausland Fr. 48.–, Inland Fr. 40.–.

VERLAG BIRKHÄUSER, BASEL 10 / Schweiz

Kennen Sie die naturwissenschaftliche Monatsschrift für jung und alt?

Leben und Umwelt

Aufsätze aus dem Gebiete der Biologie, Medizin, Technik, Geologie und Länderkunde, allgemeinverständlich, aber wissenschaftlich einwandfrei geschrieben, werden durch Denkaufgaben und einen Frage- und Antwortteil ergänzt. Leben und Umwelt wird von der Vereinigung Schweizerischer Naturwissenschaftslehrer im Verlag H. R. Sauerländer & Co., Aarau, herausgegeben.

AUS DEM INHALT DER LETZTEN NUMMERN:

Roy Steiner: Einige Ergebnisse und Probleme der neueren Krebsforschung; Dr. A. Kaufmann: Steine, die vom Himmel fallen; W. Studer: Die Eisheiligen im Spiegel der Naturwissenschaft; Dr. A. Wallenborn: Geheimnisvolle Zahl «Pi»; Dr. M. Oppenheim: Von der großen Operation zur kleinen Tablette; Dr. H. Liniger: Die Entstehung von Pfahlbauten; R. Richterich: Schwämme des Süßwassers; F. R. Weber: Pflanzensoziologie; Dr. Ing. Walter W. G. Hübner: Farbiges Aluminium — Spiegel aus Aluminium; Carl Stemmler-Morath: Wie fressen unsere Kröten?; E. Rahm: Wohnungsnot bei Pilzen; H. Fehlinger: Europäer in den Tropen; W. Studer: Mond und Wetter; Dr. Fritz Crotogino: Kalisalze; Fred Pol: Ist Schlangenfurcht angeboren?; Dipl.-Ing. E. Bachmann: Das magische Quadrat; W. Gigon und J. Haller: Manganerzlagerstätten; E. Marcet: Alterskranke Pflanzen; Kurt von Büren: Über das Wirtschaftsleben unserer deutschsprechenden Tessiner; Theo Diener: Woher stammt der Mais?

12 HEFTE IM JAHR FÜR NUR FR. 5.20

Verlangen Sie beim Verlag gratis ein Probeheft.

Neuerscheinung

Als Beihefte Nr. 4 und 5 zur Zeitschrift
ELEMENTE DER MATHEMATIK
sind soeben folgende Kurzbiographien von Schweizer Mathematikern erschienen:

LUDWIG SCHLÄFLI

von Dr. J. J. Burckhardt, Professor an der Universität Zürich; 24 Seiten, zwei Porträts, zwei Strichzeichnungen und ein Faksimile.

JOST BÜRGI

von Dr. E. Voellmy, Basel; 24 Seiten, ein Porträt und zwei zweifarbige Tafeln.

Neben den wichtigsten Daten, einer Charakteristik der Persönlichkeit und einer Würdigung des Werkes an Beispielen enthält jedes Heft mehrere Illustrationen.

Preis pro Heft Fr. 3.50